

Mikrocephalie bei Zwillingen

— Eine literarische Übersicht

von

Gabriele Sachsenhauser

aus

Mallersdorf

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. G. Koch

Mikrocephalie bei Zwillingen

Eine literarische Übersicht

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Gabriele Sachsenhauser

aus

Mallersdorf

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Schiefer

Referent: Professor Dr. G. Koch

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 2. 1971

Herrn Professor Dr. med. G. Koch, Direktor des
Instituts für Humangenetik und Anthropologie der
Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich für die
Überlassung des Themas und für die Beratung bei
der Abfassung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
I.) Einleitung: klinisches Bild und Häufigkeit der Mikrocephalien	1
II.) Ätio-pathogenese der Mikrocephalien	3
1.) erbliche Mikrocephalien	
2.) erworbene Mikrocephalien	
III.) Zwillingsbeobachtungen mit Mikrocephalien (Beobachtungen aus dem Schrifttum)	4
A. 1.) Mikrocephalien bei EZ (konkordantes Vorkommen)	5
2.) Mikrocephalien bei EZ (diskordantes Vorkommen)	13
B. 1.) Mikrocephalien bei gleichgeschlechtlichen ZZ (diskordantes Vorkommen)	34
C. 1.) Mikrocephalien bei PZ (konkordantes Vorkommen)	42
2.) Mikrocephalien bei PZ (diskordantes Vorkommen)	48
D. 1.) Mikrocephalien bei Zwillingen unbestimmter Eiigkeit (konkordantes Vorkommen)	57
2.) Mikrocephalien bei Zwillingen unbestimmter Eiigkeit (diskordantes Vorkommen)	60
E. Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse	64
IV.) Zusammenfassung	68
V.) Schrifttum	70
VI.) Lebenslauf	75

I.: Einleitung: klinisches Bild und Häufigkeit der Mikrocephalien

Das Vorliegen einer Mikrocephalie wird heute allgemein dann angenommen, wenn der Kopfumfang um mehr als die dreifache Standardabweichung ($- 3\sigma$) unter dem für die betreffende Bevölkerung und Altersgruppe (Geschlecht) festgestellten Mittelwert liegt, und wenn gleichzeitig ein ausgesprochenes Missverhältnis zwischen dem abnorm kleinen Gehirnschädel und dem relativ normal entwickelten Gesichtsschädel vorliegt (nach PENROSE (1956), van den BOSCH (1957), BRANDON-KIRMAN-WILLIAMS (1959) und KOCH (1968)). Die Intelligenzdefekte entsprechen im allgemeinen denen der Imbezillität und der Idiotie. Debilität kommt nur selten vor. Als cerebrale Begleiterscheinungen treten nicht selten fokale und generalisierte Krampfanfälle auf. Im klinisch-neurologischen Bild können alle Formen spastischer Lähmungen vom Typ der cerebralen Kinderlähmung vorhanden sein: Tetraparesen, Di- und Hemiplegien, atonisch-astatische Lähmungen und Bewegungsstörungen im Sinne einer Athetose. Sie sind besonders bei den erworbenen Mikrocephalien zu finden, deren Lebenserwartung deutlich herabgesetzt ist.

Häufigkeit:

Mikrocephalie wurde bei allen Rassen beobachtet. Ihre Häufigkeit (s. Tabelle 1) beträgt unter den Neugeborenen 1 : 2 000 bis 1 : 10 000 (endogene und erworbene Formen). KOCH (1968) fand im Rahmen seiner genealogisch-demographischen Untersuchungen über Mikrocephalie in Westfalen unter den Neugeborenen der Jahrgänge 1950 - 1956 im Regierungsbezirk Münster eine Häufigkeit von 1 : 4 118 (endogene und erworbene Formen). Für die erworbenen Mikrocephalienergab sich eine Häufigkeit von 1 : 4 853, für die endogenen eine von 1 : 27 181 Neugeborene. Das zahlenmäßige Ver-

hältnis der endogenen zu den erworbenen Mikrocephalien innerhalb der vollständigen Geburtsjahrgänge 1950 - 1956 betrug 10 (= 15,2 %) zu 56 (= 84,8 %), so daß die erblichen Mikrocephalien wesentlich seltener sind als die erworbenen.

Tabelle 1: Häufigkeit der Mikrocephalie unter Neugeborenen
(Statistiken aus Frauenkliniken)(aus KOCH(1968)).

Name des Autors	Zahl der Geburten	Mikrocephalie absolute Zahl	in %
BÖÖK-FRACARRO London, 1947-1951	20 151	5	0,025
BÖÖK-RAYNER London, 1927-1936	44 109	7	0,016
CARTER, C.O. London, 1943	14 283	4	0,028
HARRIS, L.E., und STEIN- BERG, A.G. Rochester, 1944 - 1950	8 716	4	0,04
MURPHY Philadelphia, 1929-1933	130 132	13	0,01
STEVENSON-WORCESTER-RICE Boston, 1930-1941	29 024	6	0,021
KOCH, G. Münster, 1924 - 1964	29 746	5	0,017
HOLLSTEIN Bochum, 1952-1961	15 023	2	0,013
THOMAS Erlangen, 1925-1962	28 267	4	0,014
KRONE München, 1946 - 1961	35 974	7	0,02

II. Ätio-pathogenese der Mikrocephalien:

1.) erbliche Formen:

a) Die Mehrzahl der erblichen Mikrocephalien wird autosomal-rezessiv vererbt. Unter den Eltern der Merkmalsträger wurde in 5,5 % bis 54 % eine Blutsverwandtschaft festgestellt. Innerhalb dieser autosomal-rezessiv erblichen Mikrocephalien können zwei Typen unterschieden werden: 1) die adulten Typen mit einer höheren Lebenserwartung und 2) die infantilen Typen mit einer nur geringen Lebenserwartung. In dem Krankengut von KOCH (1968) gehörten 88 Merkmalsträger zur ersten und 11 zur zweiten Gruppe. Das Durchschnittsalter der Mütter ($31,06 \pm 6,41$ Jahre) und der Väter ($35,21 \pm 7,09$ Jahre) dieses Kollektivs war statistisch signifikant erhöht. Der Geburtenordnungseffekt zeigte eine nach der χ^2 -Methode gesicherte zunehmende Häufigkeit mit dem Alter der Eltern. Andere, zahlenmäßig nur wenige Stammbäume mit Mikrocephalie sprechen für geschlechtsgebunden-rezessive oder für dominante Vererbung mit Geschlechtsbegrenzung. Die Entstehung einer Mikrocephalie als Folge einer additiven Polygenie ist dann anzunehmen, wenn bei beiden Eltern erbliche unkomplizierte Schwachsinnszustände vorhanden waren.

b) Als Sondertypen der erblichen Mikrocephalien sind diejenigen zu betrachten, bei denen die Störungen der Gehirnentwicklung Folgen erblicher Stoffwechselstörungen (Enzymdefekte) sind. Sie wurden bei der Phenylketonurie, der amaurotischen Idiotie, bei der einfachen orthochromatischen Leukodystrophie und bei der PELIZAEUS-MERZBACHER'schen Krankheit sowie bei der hepatolentikulären Degeneration (WILSON'schen Krankheit) beobachtet.

c) Eine weitere Sondergruppe der erblichen Mikrocephalien wird von denen gebildet, bei denen diese gleichzeitig mit erblichen Augen-, Haut- oder Ohrenleiden und mit neurologischen Begleitsymptomen vorkommen, so daß sie auch als erbliche Syndrome (Sondertypen des Schwachsinn) aufgefasst werden können. z. B. Incontinentia pigmenti (BLOCH-SULZBERGER-Syndrom), SJÖGREN-LARSON-Syndrom und Epidermolysis bullosa-Syndrom.

d) Eine weitere Sonderform der genetisch bedingten Mikrocephalien stellen diejenigen Formen dar, bei denen die Mikrocephalie ein

Symptom chromosomal bedingter Mißbildungssyndrome bildet. Sie wurden sowohl bei Aberrationen der Geschlechtschromosomen wie der Autosomen beobachtet. Beim Cri-du-chat-Syndrom (Katzenschreisyndrom) ist regelmäßig eine Mikrocephalie vorhanden. Der für das Krankheitsbild charakteristische Chromosomenbefund ist eine Deletion der kurzen Arme eines Chromosoms B₅ (s. SCHWANITZ und Mitarbeiter, 1969).

2.) Erworbene Mikrocephalien:

Die exogen bedingten Mikrocephalien können nach dem Zeitpunkt der Schädigung des Gehirns prae-, peri- und postnatal auftreten. Für die praenatal entstandenen Mikrocephalien gilt grundsätzlich dasselbe wie für alle Mißbildungen, daß kritisch sensible Phasen der Organentwicklung durch die verschiedensten teratogenen Einflüsse (u.a. Sauerstoffmangel, mechanische Faktoren, chemische Agentien, Mangelercheinungen, Virusinfektionen, Toxoplasmose, Listeriose, Strahlenschädigungen (röntgenogene Mikrocephalie) zur Entgleisung gebracht werden können. In Analogie zu den erblichen Syndromen stellen die Mikrocephalien hier lediglich ein Symptom der erworbenen Mißbildungssyndrome (z. B. bei der Rötelnembryopathie) dar. Die perinatal entstandenen Mikrocephalien lassen sich nach HALLERVORDEN (1956) auf zwei Grundursachen zurückführen: Mechanische Beeinträchtigungen (Geburtstraumen) und Sauerstoffmangel (Kreislaufstörungen). In der postnatalen Zeit können die Encephalitis und Meningitis des Säuglingsalters, die parainfektösen Encephalitiden nach Masern, Röteln, Varizellen und Mumps sowie schwere chronische Ernährungsstörungen (Dystrophie und Atrophie) zu Gehirnschädigungen und damit zu Mikrocephalie führen.

III. Zwillingsbeobachtungen mit Mikrocephalien (Beobachtungen aus dem Schrifttum):

Allgemeine Vorbemerkungen: Obgleich die Mikrocephalie keineswegs zu den seltenen Merkmalen gehört, gibt es im Schrifttum noch keine Mitteilungen über unausgelesene Serien ein- und zweieiiger Zwillinge (s.a. HANHART (1958)). Das hängt u.a. damit zusammen, daß die Lebenserwartung der Mikrocephalien deutlich herabgesetzt ist. Die hier vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über die bisher im Schrifttum veröffentlichten Zwillingsbeobachtungen mit Mikrocephalie.

A 1. Mikrocephalie bei EZ (konkordantes Vorkommen) Tab. 1 a

1.) CONRAD (1936) beschrieb als Fall 65 (E 161) die 20 Jahre alten weiblichen E-Zwillingsschwestern Klara und Else O., geb. 1915 Anthr. M. KH 141,8: 144,4, SL 16,6: 16,2, SB 14,1 : 13,5, GH 11,9: 11,5, JB 11,9 : 12,0, NL 5,3 : 4,5, NB 3,3 : 2,8, AF 4 : 4/5, HF T: U. Etwas zusammenwachsende Augenbrauen, angewachsene Ohrläppchen. Leichte Mikrocephalie bei beiden. In der Medianlinie der Stirne springt bei beiden die Stirnhaargrenze mit einer leichten Spitze nach vorn. Beide rechtshändig. Nach Bericht der Mutter haben sich die Zwillinge nie zum Verwechseln ähnlich gesehen, ein Lehrer jedoch habe oft eine für die andere gehalten (Angabe von Else). Vorgeschichte. Vater war Grabsteinmacher, starb mit 39 Jahren an Gehirngrippe. Mutter hat viermal entbunden, ein Kind starb an Krämpfen. Geburt verlief einfach, ohne ärztlichen Eingriff, war die dritte Entbindung der Mutter. Beide Zwillinge waren normal entwickelt.

Mit etwa 1 1/2 Jahren bekamen beide fast um die gleiche Zeit plötzlich schwere Konvulsionen, wurden blau im Gesicht und krampften am ganzen Körper. Die Anfälle kamen oft mehrfach am Tag in gleicher Weise immer wieder, wurden später seltener. Dabei entwickelten sich die Kinder normal, lernten angeblich zur rechten Zeit laufen und sprechen. Um das 3. Jahr wurden die Anfälle bei Else immer seltener setzten schließlich ganz aus und kamen seither nie wieder. Sie kam deshalb in der Schule gut voran, ging nachher als Zimmermädchen in Stellung, bekam das Unwohlsein etwas später als die Schwester, mit etwa 16 1/2 Jahren. Habe sich mit der Schwester nicht gut vertragen. Die Untersuchung (Juli 1934) ergab: kleines, ausgesprochen infantiles, unterentwickeltes Mädchen, leicht mikrocephal, blaß, mäßiger Ernährungszustand. Neurolog. völlig o. B. Psychisch: debil; sehr schüchtern und geistig defekt. Gibt eine mäßige Anamnese, macht einen recht stumpfen und unbeteiligten Eindruck.

Bei Klara kamen die Anfälle immer wieder, sie mußte bald in eine Anstalt gebracht werden, da sie in der Schule nicht mitkam, nichts behalten konnte und wegen der Anfälle den Unterricht störte. Sie zeigte nur für Handarbeiten und Zeichnen einiges Geschick. Im allgemeinen ist sie gutmütig, schlägt aber zu, wenn sie geneckt wird. Anfangs alle 4 Wochen eine Serie von 3-4 Anfällen, manchmal Status epilepticus. Sie zeigt ausgesprochenen Sammeltrieb, bleibt am lieb-

sten allein, kann sich gut selbst versorgen. Rechnen, Lesen und Schreiben ist überaus schwach. Der Befund ergibt: Kleine Patientin, überaus unterentwickelt, infantil, leicht mikrocephal, Asymmetrie des Gesichtes, leichter Spitzbogengauamen, geringe habituelle Kyphose. Sehr geringer Sprachschatz. Ausgesprochene Debilitas. Neurol. sonst o. B.

2.) PENROSE (1938) erwähnt ohne weitere Angaben männliche Zwillinge (Nr. 94 und 95) mit Mikrocephalie und Imbezillität aus einer sonst unauffälligen Familie.

3.) BRENNER (1951) beschrieb 5 Wochen alte eineiige Zwillingsschwwestern mit wahrscheinlich exogener Mikrocephalie. Die Einzelheiten sind folgende:

Angelika, Brigitte, 5 Wochen alt, um 3 Wochen zu früh geboren, An. als erste, beide in Kopflage. Die Schwangerschaft sei infolge starker Hyperemesis schwer verlaufen. Die Geburt dauerte etwa 10 Std. (Erstgebärende), wegen Wehenschwäche mußten Spritzen gegeben und die Blase künstlich gesprengt werden. Die Kinder waren lebensfrisch und haben gleich geschrien. Nachgeburtsperiode o. B. Eihautverhältnisse unbekannt. Die Kinder konnten an der Brust nicht trinken, die Muttermilch wurde abgepumpt und zusammen mit Zusatznahrung aus der Flasche verfüttert. Wegen mangelnden Gedeihens erfolgte Einweisung in die Klinik.

Die Mutter (25 Jahre) und der Vater (21 Jahre) sind gesund, körperlich und geistig unauffällig. Beide waren nie ernstlich krank, die Mutter auch nicht während der Schwangerschaft (ausgenommen Hyperemesis); seit je litt sie allerdings an starken dysmenorrhöischen Beschwerden. Irgendwelche Mißbildungen in den beiden Familien sind nicht bekannt. Die Geburt der Zwillinge erfolgte am 12.11.1948 zweite Geburt Mai 1950: gesunder, unauffälliger Junge. In der väterlichen Sippe kommen mehrmals Zwillingsgeburten vor; die Mutter des Vaters hatte als Geburt männliche gesunde Zwillinge und die Großmutter väterlicherseits 2 Zwillingsgeburten, ein weibliches und ein männliches gesundes Paar. Die Mutter der Zwillinge ist uneheliches Kind, Vater unbekannt. Eine Blutsverwandschaft in der Sippe wird negiert.

Befund: Angelika (I), 1700 g. Auffallend kleiner Schädel, Umfang 28 cm (minus 7,5 cm), fliehende, schmale, etwas spitz zulaufende

Stirn, Aztekentyp, Hinterhaupt spornartig ausladend, Fontanelle vollkommen geschlossen. Die gesamte Körpermuskulatur spastisch und hypertonisch, Reflexe schwer auslösbar. Selbst beim Emporheben der Kinder an den Beinen z. B. bleiben die Beugekontrakturen in Hüft- und Kniegelenk bestehen. Verlangsamung der gesamten Motorik. Neigung zu Untertemperaturen, Kind muß sondiert werden. Erstes Encephalogramm. Normaler Liquordruck und Liquorbefund, normale Größe und Form der Ventrikel. Bei der zweiten Encephalographie füllten sich die Ventrikel nicht, dagegen sieht man im Bereich des linken Temporallappens eine große umschriebene Porencephalie an der Peripherie. Das Kind wurde in eine Pflegeanstalt verlegt.

Aus der Krankengeschichte dieser Anstalt geht folgendes hervor: Das Kind mußte zunächst noch mit Sonde gefüttert werden, konnte aber dann im Alter von 6 Monaten selbständig trinken. Neurologische Befunde im allgemeinen unverändert, kann nicht sitzen, macht hochgradig schwachsinnigen Eindruck. Im Alter von 10 Monaten machte das Kind Varicellen durch, fieberte 7 Tage lang und in den folgenden 3 Wochen erbrach das Kind täglich mehrmals. Seit dieser Zeit werden auch tonisch-klonische Krämpfe beobachtet. Eine neuerliche Lumbalpunktion oder ein Encephalogramm wurden nicht angestellt. Das Kind ging mit 13 Monaten an Pneumonie zugrunde. Die Obduktion bestätigte zunächst die encephalographisch im Alter von 6 Wochen festgestellte periphere Porencephalie, es fand sich eine taubeneigroße Höhle im Bereich des linken Temporallappens. Weiterhin wurde die Mikrocephalie und Asymmetrie des Schädels bestätigt. Fontanellen- und Knochennähte waren vollkommen verschlossen. Außerdem fanden sich Zeichen von (offenbar älteren) Blutungen an der Schädelbasis, miliare Pneumonien, Hyperämie und Ödem beider Lungen. Verfettung der Leber. Besonders bemerkenswert aber ist die Feststellung eines Hydrocephalus internus mäßigen Grades.

Brigitte (II), 1500 gr. Völlige Gleichheit der Schädeldeformierung wie Zwillingschwester. Umfang: 27 cm (minus 8,5 cm), völlig gleicher neurologischer Befund, gleiche Asymmetrie des Schädels. Normaler Liquordruck und Liquorbefund. Im Encephalogramm normale Form und Größe der Ventrikel und normale Oberflächenzeichnung in allen Aufnahmen. Das Kind zeigte eine hochgradige Idiotie, lachte

nicht, fixierte nicht. Keine Krämpfe. Exitus an Pneumonie im Alter von 4 Monaten. Obduktion. Das Gehirn zeigt makroskopisch außer Kleinheit keine erkennbaren grobpathologischen Veränderungen; man konnte es als eine "Miniatúrausgabe" eines normalen Gehirns bezeichnen. Besonders bemerkenswert erschien die reiche Gliederung des Großhirns, die sonst bei Mikrocephalen viel primitiver aussieht. Ein Sagittalschnitt bestätigt den normalen Encephalogrammbefund. Im übrigen fanden sich in Übereinstimmung mit dem Zwillingspartner eine vollkommene Nahtsynostose und verschlossene Fontanellen; weiterhin doppelseitige konfluierende Pneumonie, 3-Lappung der linken und angedeutete 4-Lappung der rechten Lunge, offenes Foramen Ovale, keine weiteren Mißbildungen.

Bei der vollständigen klinischen Konkordanz (Augenfarbe, Blutgruppenformel, Ohrform, Nasenform, gleiche Asymmetrie des mikrocephalen Schädels) kann an der Eineiigkeit der Zwillinge nicht gezweifelt werden. Dafür spricht vor allem auch der Obduktionsbefund mit der völlig gleichen Nahtsynostose des knöchernen Schädels, und der gleichen Konfigurierung des Gehirns. Dagegen fanden sich bei einem Partner der E.Z. eindeutige Zeichen von äußerer Schädigung des Gehirns, neben der Porencephalie auch Reste von Blutungen. Diese Diskordanz ist demnach eine rein peristatische, irgendein exogener Schaden hat nur den einen Zwilling getroffen. Welcher Art diese Noxe gewesen ist, bleibt unklar, ob intrauterin entstanden oder während der Geburt. Für ein Geburtstrauma gibt allerdings die Anamnese keinen Anhalt; wohl war der Zwilling An. mit Porencephalie der Erstgeborene. Über die Ursache der Mikrocephalie bei den eben geschilderten weiblichen E.Z. können wir nichts aussagen. In der Sippe kommen keine Mißbildungen vor, Verwandtenehe wird negiert, exogene Schädigungen sind nicht nachzuweisen. Die formale Genese könnte hier primär in einer vorzeitigen Verknöcherung des Schädels zu suchen sein, wie der Obduktionsbefund vermuten läßt. (Abb. 1, S. 10).

4.) BÖÖK, SCHUT und REED (1953) beschrieben 47 Jahre alte weibliche E-Zwillinge mit erblicher Mikrocephalie:

BÖÖK, SCHUT und REED beschrieben 1953 zwei weibliche, 47 Jahre alte Zwillingsschwwestern mit konkordanter Mikrocephalie und schwerer Idiotie als erste Kinder einer 12köpfigen deutsch-amerikanischen Geschwisterschaft, deren jüngstes Glied, ein Sohn ebenfalls mikrocephal war.

Die Einzelheiten sind u. a. folgende: " E.A. und M.A. are a pair of monozygotic twins. The pregnancy was uneventful and the twins were born at full term. The delivery was normal. E.A. was the first born. Each of them had a birth weight of about 1. 800 g. The microcephaly was noted at birth. They were both nourished artificially without any trouble. They began to walk at about 1 1/2 of age but never talked. They have always been very small. Neither of them had any convulsions. They had measles and whooping cough at the age of 7, but have otherwise always been well. I.E.A.: In 1912 her height was 102,5 cm and the circumference of the head was 36 cm. Examined May 3, 1950: her height was 127 cm, weight 37,4 kg; hair color-black; iris color-blue; maximum cranial circumference 37,5 cm, head length 12,5 cm; head width 10,1 cm; occipito-mental distance 17,5 cm; bigonal diameter 8,7 cm; interpupillary distance 41 mm; nose width 26 mm; nose height 39 mm; height of left ear 59 mm, and height of right ear 58 mm. She had a very short neck and a moderate kyphosis with increased lordosis. Her physical development was characterized by a general nanosomia without any conspicuous endocrine stigmata. Her menarche occurred about 16 years of age and she had regular menstruations. They have, however, become irregular during the last few years and the patient is now in menopause. IQ (1947) 11. The identical twin sister: in 1912 her height was 102 cm and the circumference of the head 36 cm. Examined May 3, 1950 her height was 127 cm, weight 36,8 kg, hair color-black; iris color-blue; maximum cranial circumference 39 cm, head length 12,7 cm; head width 10,6 cm; occipito-mental distance 15,8 cm; bigonal diameter 9,2 cm; interpupillary distance 43 mm; nose width 25 mm, nose height 40 mm; height of left ear 58 mm; height of right ear 60 mm. She had a short neck, moderate kyphosis, increased lordosis of her lumbar spine and a general nanosomia similar to that of her twin sister. Menarche occurred at about 16 years of age and she was still menstruating regularly.

Zusammenfassung: Microcephaly and idiocy with general hypofunction of the pyramidal system.

Anhang:

5.) HANHART (1958) berichtete über "ein offenbar eineiiges, weil in jeder Hinsicht auffallend ähnliches Paar von ca. 9 jährigen

Zwillingen armenischer Abstammung mit sehr hochgradiger Mikrocephalie, das er vor 35 Jahren in der Zürcher Anstalt für bildungsunfähige Schwachsinnige in Uster gesehen, aber leider nicht eingehend untersuchen konnte".



Abb. 1: Konkordantes Vorkommen von Mikrocephalie bei weiblichen EZ (Beobachtung: BRENNER (1951)).

Tab. 1a: Mikrocephalie bei EZ (konkordantes Vorkommen)

Nr.	Autor und Jahr	Geschlecht und Alter	Mikrocephalie	Nebenbefunde	Auffälligkeiten in der Familie
1	CONRAD (1936) EZ-Paar 161 (Fall 65)	I ● II ● 20 J. alt	I und II erbliche Form	I. schwere Konvulsionen in der Kindheit, seither gehäufte Anfälle. Ausgesprochen infantil. Imbezillität II. schwere Konvulsionen in der Kindheit, die sich mit der Zeit verloren, ausgesprochen infantil. Debilität	Vater mit 39 Jahren an Gehirnrippe verstorben. Mutter hat viermal entbunden. Ein Kind starb an Krämpfen. Zwillinge: 3. und 4. Kind.
2	PENROSE (1938) Nr. 94 und 95	I ■ II ■	I und II erbliche Form	I und II: Imbezillität	Familie unauffällig
3	BRENNER (1951)	I ● II ● 5 Wo. alt	I und II wahrscheinlich exogene Form	I. spastische Tetraplegie, statische und psychische Retardierung. Mit 13 Monaten an Pneumonie verst. Hydrocephalus internus. Porencephalie (taubenelgroße Höhle im Bereich des linken Temporallappens). II. hochgradige Idiotie. Encephalogramm o. B. Tod an Pneumonie mit 4 Monaten. I und II: vollkommene Nachtsynostose und verschlossene Fontanelle. 3-Lappung der linken und angedeutete 4-Lappung der rechten Lunge, offenes Foramen ovale.	Mutter unehelich geboren. In der Familie des Vaters gehäufte Zwillingsgeburten.

Fortsetzung: Tabelle 1 a

Nr.	Autor und Jahr	Geschlecht und Alter	Mikrocephalie	Nebenbefunde	Auffälligkeiten in der Familie
4	BÜCK-SCHUM-REED (1953)	I ● II ● 47 J. alt	I und II erbliche Form	I. Idiotie, allgemeine Spastizität, Zwergwuchs (127 cm Größe, Gewicht 37,4 kg), Kopfumfang 37,5 cm. II. Idiotie, allgemeine Spastizität, Zwergwuchs (Größe 127 cm, Gewicht 36,8 kg), Kopfumfang 39 cm. I und II: kurzer Nacken, geringe Kyphoskoliose.	Vater: 72 Jahre alt. IQ: 75 Mutter: 66 Jahre alt, mit 65 J. apoplektischer Insult, rechtsseitige Hemiparese, später auf die linke Seite übergreifend, birnorganische Demenz. The general form of the skull resembled that of true microcephaly, but was larger. Zwillinge erste Kinder einer 12-köpfigen Geschwisterschaft, deren jüngster Sohn (12. Kind) ebenfalls mikrocephal ist.

A 2. Mikrocephalie bei EZ (diskordantes Vorkommen) Tab. 2

1.) BOETTERS und DITTEL (1936)

1. Walter und Helmut R., 3 1/4 Jahre alt. Die Zwillinge sind an zweiter Stelle geboren. Eine 6jährige Schwester hat lange undeutlich gesprochen, im übrigen aber sich normal entwickelt; sie ist immer gesund gewesen. Eine jüngere Schwester, 1 Jahr alt, kann schon laufen und fängt an zu sprechen. Die Mutter macht einen etwas beschränkten Eindruck, ist aber im übrigen unauffällig. Keine Beckenanomalien. Ein Bruder der Mutter hat erst mit 5 Jahren sprechen gelernt, eine Schwester hat lange undeutlich gesprochen. Der Vater der Zwillinge ist nach jeder Richtung hin unauffällig. Sonst sollen in der Familie keine Besonderheiten, insbesondere keine Geistes- oder Nervenkrankheiten vorgekommen sein.

Die Zwillinge waren eine Frühgeburt im 7. Monat, die Schwangerschaft verlief ohne Besonderheit. Die Geburt des W. erfolgte spontan, etwa 6 Stunden nach Beginn der Wehen. Da keine Hilfe zugegen war, mußte das Neugeborene angeblich etwa 1 Stunde lang unabgenabelt liegen bleiben. Das Kind wäre fast erstickt, da sich die Nabelschnur zweimal um seinen Hals geschlungen hatte. Die Geburt des zweiten Zwillinges erfolgte 1 Stunde später ohne Schwierigkeiten. Beide Kinder waren 41 cm lang, W. wog 3 1/2, H. 3 1/4 Pfund. Die Zwillinge konnten zunächst noch nicht an der Brust trinken und mußten 3 Monate lang mit abgespritzter Muttermilch ernährt werden. Während der ersten 6 Monate sollen sich die beiden zum Verwechseln ähnlich gesehen haben und mußten gezeichnet werden. Später bekam W. ein etwas breiteres Gesicht. Bis zum Alter von 1 Jahr hatten sich beide ziemlich gleichmäßig entwickelt. Danach machte H. raschere Fortschritte und lernte auch schneller sprechen. Mit 2 Jahren konnten beide Zwillinge erst "Papa" und "Mama" sagen. W. ist über diese sprachliche Entwicklung nicht hinausgekommen. Er muß noch immer gefüttert werden und ist völlig unsauber. Im Gegensatz zu H., der sich gern mit Spielen beschäftigt, ist W. dazu nicht imstande. Es fällt auf, daß er die rechte Hand fast gar nicht gebraucht, sie wird "verkrampft" gehalten. Der Mutter ist noch aufgefallen, daß W. oft still vor sich hin weint, und daß er, wenn er gereizt wird, zu beißen versucht.

Gegenwärtiger Befund: Walter (I) ist ein nicht ganz dem Alter entsprechend entwickeltes Kind in ausreichendem Ernährungszustand. Mikrocephale Schädelform. An den inneren Organen kein krankhafter Zustand. Wassermann und Flockungen negativ. Blutgruppe O. Liquor völlig o. B. Neurologisch an den oberen Gliedmaßen wechselnder Spannungszustand mit zeitweise deutlicher Hypertonie, gelegentlich auch einschließenden Spasmen. An den Beinen erhebliche, ebenfalls wechselnde Hypertonie. Die Beine werden meist in gebeugter Stellung gehalten. Haut- und Periostreflexe gesteigert, seitengleich. Hoffmann, Trömmer positiv, Rossolimo positiv, sonst keine Pyramidenbahnzeichen. Beim Beklopfen der Achillessehne und der Fußsohle beiderseits unerschöpfliche Fußkloni. Ohne Unterstützung kann Walter weder sitzen noch stehen. Wenn man ihm einen Gegenstand reicht, ergreift er ihn mit der linken Hand; jedoch ist auch die rechte Hand imstande, einen Gegenstand festzuhalten. Das Kind ist meist sehr vergnügter Stimmung, spielt mit einem Ringe, indem es ihn an den Fingern hin- und herdreht. Sprachliche Äußerungen sind selten; in der Klinik sagt er nur: "Papa", "Mama", "pa" beim Weggehen von Personen, und etwas, was wie "danke" klingt. Er muß gefüttert werden und ist noch völlig unsauber.

Helmut(II) der mit 1 Jahr sitzen, mit 1 1/2 Jahren laufen und mit 3 Jahren sprechen gelernt hat, ist besser als sein Bruder entwickelt, trotzdem aber in der Entwicklung etwas zurückgeblieben. Ernährungszustand, innere Organe o. B. Blutgruppe O. Neurologisch: Lebhaft Sehnens- und Periostreflexe, sonst keine Störungen. Der Gang ist etwas schwerfällig und ungeschickt, die Füße sind beim Gehen nach einwärts gerichtet; Helmut fällt auch öfters hin. In seiner geistigen Entwicklung ist Helmut nach den Angaben seiner Eltern weniger hinter seinen Altersgenossen zurückgeblieben als Walter. Er spricht seit seinem 3. Lebensjahr, aber alles "so gebrochen". Im allgemeinen ist er lebhaft und sucht sich Beschäftigung, weiß sich auch mit Spielzeug zu beschäftigen. Im Anfange der Untersuchung spricht er kaum ein Wort, ist aber nicht besonders scheu. Später wird er lebhaft, turnt auf dem Tisch und den Stühlen herum, wobei er sich als nicht ganz ungeschickt erweist, und schaut den weiteren Untersuchungen interessiert zu. Zuweilen spricht er etwas, aber nur einzelne Worte, die undeutlich, manchmal kaum verständlich, artikuliert werden. Fragen werden von ihm nicht beantwortet.

2.) BOETERS und DITTEL (1936)

2. Heinz und Horst D., 4 $\frac{3}{4}$ Jahre alt. Die Zwillinge sind an 2. Stelle geboren. Eine 9jährige Schwester hat sich normal entwickelt, lernt in der Schule gut. Die Mutter hat rechtzeitig laufen und sprechen gelernt, ist immer gesund gewesen, keine Rachitis, keine Lues. Keine Früh- oder Fehlgeburten. Intellektuell o. B. Der Vater ist ebenfalls unauffällig. Ein Neffe der Mutter soll an Zahnkrämpfen gelitten haben, ist jetzt aber gesund und dient zur Zeit bei der Wehrmacht. Sonst keinerlei Besonderheiten in den Familien der beiden Eltern.

Die Zwillinge sind zu normaler Zeit geboren. Schwangerschaft und Geburtsverlauf waren ohne Besonderheit. Die Geburt erfolgte spontan, der 2. Zwilling wurde etwa $\frac{1}{4}$ Stunde nach dem ersten geboren. Heinz wog bei der Geburt 4 $\frac{1}{4}$, der Bruder nur 3 $\frac{1}{2}$ Pfund. Beide haben sich in körperlicher Beziehung gleichmäßig entwickelt. Heinz war nur immer etwas dicker. Bei Heinz fiel der Mutter frühzeitig auf, daß er immer den Kopf nach rechts gebeugt hielt. Außerdem hatte er einen kleineren Kopf als sein Bruder. Im Alter von 6 Wochen soll Heinz einmal einen Krampfanfall gehabt haben, bei dem die Augen verdreht waren und die Gliedmaßen krampften. Im Abstände von 8 Tagen haben beide Zwillinge Masern gehabt, sonst waren sie stets gesund. Horst hat mit 1 $\frac{1}{4}$ Jahren sitzen und bald danach laufen gelernt, während Heinz bis jetzt weder sitzen noch laufen kann. Beide haben anfangs schwer sprechen gelernt. Bei Horst hat es sich ausgeglichen, während Heinz jetzt noch schlecht artikuliert. Die Zwillinge waren bis ins 3. Jahr unsauber, Heinz näßt jetzt noch gelegentlich ein. Mit Spielen beschäftigen sich beide gern, Heinz sitzt dabei im Bett, wobei er im Rücken unterstützt werden muß, oder er kriecht auf dem Fußboden herum. Bei Horst fällt auf, daß er noch sehr verspielt ist wie etwa ein 3jähriger.

Gegenwärtiger Befund: Heinz (I) ist ein schwächliches, etwas zurückgebliebenes Kind in ausreichendem Ernährungszustand. Mikrozephalie Schädelbildung, rachitische Zähne. Pectus carinatum, Hutkrempeform des Brustkorbes. Innere Organe o. B. Blut Wassermann und Flockungen, ebenso Liquorbefund o. B. Blutgruppe O. Neurologisch an beiden Armen deutliche Tonuserhöhung. Die rechte Hand wird bei allen Bewegungen sichtlich geschont. Das Kind greift nach vorgehaltenen Gegenständen stets mit der linken Hand. Reflexe lebhaft.

In den Beinen erhebliche Tonussteigerung, rechts mehr als links. Starke Adduktorenkontraktur. Beim Aufstellen sind die Beine so steif, daß sie den Körper tragen. Beweglichkeit weitgehend eingeschränkt. Patellarsehnenreflexe gesteigert, Verbreiterung der reflexogenen Zone. Achillessehnenreflexe ebenfalls gesteigert, erschöpfliche Kloni. Pyramidenbahnzeichen nachweisbar (Babinski rechts positiv, Gordon und Oppenheim beiderseits angedeutet). Gehen und Sitzen ohne Unterstützung ist nicht möglich. Bei längerer Beobachtung fallen athetoide Bewegungen der Hände auf. Im Anfang war das Kind sehr weinerlich und scheu, später wurde es zusehends zutraulicher, fragte die Pflegerin nach ihrem Namen, gab auf Fragen Antwort und machte gelegentlich auch spontane Äußerungen. Vorgehaltene Gegenstände wußte es richtig zu benennen, wie wohl überhaupt sein Sprachschatz nicht allzuviel hinter dem seiner Altersstufe zurückblieb. Sich selbst überlassen, beschäftigte es sich mit Spielen.

Horst (II) ist körperlich etwa seinem Alter entsprechend entwickelt. Er ist ein zierlicher, etwas blasser Junge. Bei der körperlichen Untersuchung fällt auf, daß die Testikel nur etwa erbsengroß sind (bei Heinz sind sie nur wenig größer). Innere Organe o. B. Blutgruppe O. Neurologisch normaler Befund. Der Gang ist völlig unbehindert. In seinen Bewegungen ist Horst geschickt und turnt ohne Schwierigkeiten auf Tisch und Bänken herum. Im Gegensatz zu seinem Bruder, der anfänglich laut schrie und nur schwer zu beruhigen war, war Horst zutraulich und ohne Scheu, besah sich alles interessiert und beantwortete alle Fragen in lebhafter, geweckter Weise. Sein Intelligenzniveau liegt jetzt nur wenig unter dem seiner Altersstufe.

Zusammenfassung:

Bei beiden Zwillingspaaren besteht demnach eine erhebliche Diskordanz. Der Erstgeborene zeigt jeweils ein typisches Littlesches Syndrom mit Mikrozephalie und Schwachsinn, während der zweite neurologisch unauffällig ist.

3.) THUMS (1939)

13. EZ-Paar der lebenden Eineiigen: Ilse und Inge H. (Sichere Eiigkeitsdiagnose, angeborene Paraparese und Mikrocephalie der Probandin). Geburt 1932. 3. beschwerdereiche Schwangerschaft der 19jährigen Mutter (1925 Frühgeburt im 7. Monat, 1929 Abortus im 2. Monat; in Tabelle 35 wird deshalb dieser Fall unter den "Mehrgebärenden nach langer Pause" gezählt). Geburt erfolgte rechtzeitig. "Spontan- geburt eines weiblichen eineiigen Zwillingspaares, beide Paarlinge aus Hinterhauptlage, beide Paarlinge frühreif. Einfache Nachge- burt, Geburtsgewicht der Probandin 1600 gr, Länge 42 cm, Geburts- gewicht der Partnerin 1900 g, Länge 42 1/2 cm" (Geburtsbericht der Entbindungsanstalt).

Dieser Geburtsbericht allein sicherte bereits die Eiigkeitsdia- gnose; aber auch die Angaben der Mutter entsprach der Eineiigkeit. Die Paarlinge sahen sich nach der Geburt so ähnlich, daß selbst die Eltern oft Schwierigkeiten hatten, sie in den ersten Lebens- wochen und -monaten voneinander zu unterscheiden, so daß sich die Mutter daran gewöhnte, nach einem besonders ausgeprägten einseitigen DARWINSCHEN Höckerchen zu sehen, das bei den Paarlingen spie- gelbildlich war, wodurch sie unterschieden werden konnten. Zur Ähnlichkeitsdiagnose muß noch folgendes bemerkt werden: Die gros- sen Unterschiede der Kopfmaße finden ihre Erklärung in dem Be- stehen einer Mikrocephalie bei der Probandin. Die Ähnlichkeit zwischen den beiden Paarlingen ist aber trotz dieses so in den Augen springenden morphologischen Unterschiedes so beträchtlich, daß beim gleichzeitigen Anblick der Paarlinge an der Eineiigkeit der Paarlinge nicht gezweifelt werden kann, was sich übrigens auch aus der Betrachtung der Lichtbilder ergibt. Es ist dies einer der ganz wenigen Fälle, in denen wir vielleicht eine leichte Störung der frühkindlichen Entwicklung im Sinne der von BOETERS und DITTEL gemachten Feststellungen vermuten können.

Ähnlichkeitsbefunde

Horizontalumfang des Kopfes
Länge des Kopfes
Breite des Kopfes
Morphologische Gesichtshöhe
Länge u. Breite der Nase
Jochbogenbreite
Stirnbreite

Ilse	Inge
437 mm	470 mm
144 mm	158 mm
123 mm	132 mm
88 mm	88 mm
40 mm, 24 mm,	41 mm, 24mm
102 mm	107 mm
93 mm	99 mm

	Ilse	Inge
Augenfarbe (MARTIN-SCHULTZ)	12	12
Haarfarbe (FISCHER-SAILER)	I	I
Händigkeit	links?	links

Finger- und Handabdrücke: "Das Zwillingsspaar H. dürfte EZ sein. Eine sichere Feststellung ist allerdings nicht möglich, da die Fingerabdrücke wegen der technischen Unzulänglichkeit ihrer Herstellung schwer zu deuten sind. Ein mehr oder weniger entscheidendes Merkmal, das für ZZ spräche, ist nicht anzugeben"(GEIPEL).

Anamnese und Befund: Ilse (Probandin): Erstgeborene. Beide Paarlinge verbrachten die ersten Wochen nach der Geburt in einem Säuglingsheim, aus dem die Partnerin nach einem Monat gut entwickelt entlassen wurde, während die Probandin wegen einer schon damals beobachteten größeren Schwäche und Hinfälligkeit noch einige Wochen länger in dem Heim behalten und gegen ärztlichen Rat entlassen wurde. Daheim fiel den Eltern alsbald auf, daß Probandin sich anders verhielt als die Partnerin. Während die Partnerin zur rechten Zeit Laufen und Sprechen lernte, war dies bei der Probandin nicht der Fall, weshalb wiederholt ärztlicher Rat in Anspruch genommen wurde. Aus den Befunden: 1935 "Erheblich zurückgebliebenes Kind. Auffallend kleiner, eiförmig kugelig Kopf. Strabismus convergens. Keine sichere Parese nachweisbar. Sinnesreize scheinbar überall empfunden. Von genauerer Untersuchung mußte Abstand genommen werden. Es handelt sich um eine Mikrocephalie mit entsprechender geistiger Entwicklung ohne grobe cerebrale Herdsymptome". 1937 "LITTLESCHKE Krankheit, deswegen Gipsverbände über beide Beine. Nach Abnahme der Gipsverbände stehen die Beine in gerader Stellung". Unsere Nachuntersuchung im August 1938 konnte vor allem den Befund einer ausgesprochenen Mikrocephalie bestätigen, hingegen konnte von spastischen Erscheinungen bei genauer Untersuchung außer einem angedeuteten beiderseitigen Babinski nichts Sicheres nachgewiesen werden, wohl aber schienen die zweifellos bestehenden Bewegungsschwierigkeiten und Bewegungsarmut, insbesondere der unteren Extremitäten, auf einer rigorartigen Steifigkeit zu beruhen; im gleichen Sinne sprach auch eine insbesondere im Vergleich zur Partnerin auffallende Starre der Gesichtszüge. Leichter Strabismus convergens. Probandin bewegte sich nur mühsam fort, wobei auch dabei keine typischen spastischen Erscheinungen beobachtet werden konnten. Sprache noch sehr mangelhaft, wahrscheinlich Debilität.

Inge (Partnerin): Zweitgeborene, war von Geburt an, gleich der Probandin, ein auffallend zartes Kind, das sich aber völlig normal entwickelte und außer Keuchhusten und einer Stomatitis (beide Erkrankungen gleichzeitig mit Probandin) stets vollkommen gesund war. Unsere Nachuntersuchung ergab ein vollkommen normales, aufge-
wecktes und körperlich völlig gesundes Kind.

Familienanamnese: Ein 7 Jahr vorher geborenes Geschwister starb als Siebenmonatskind bald nach der Geburt an Lebensschwäche. Ein Vetter (Vatersbruders-sohn) wurde vor kurzem im Alter von 14 Jahren an einem Kleinhirntumor operiert. Sonst nichts auffallendes in der Familie, auch keine weiteren Zwillingsgeburten.

Zusammenfassung: Sicheres eineiiges Paar mit angeborener Paraparese, extrapyramidalen Symptomen und Mikrocephalie der Probandin (I), Partnerin (II) völlig normal und gesund.

4.) FANCONI und ZELLWEGER (1949):

"Fall 1 und 2. Z. Jürg und Peter (J.N. 123 und 124/1942):

Beide eineiigen Zwillinge mußten mit der Zange entbunden werden, bekamen gleich nach der Geburt Krämpfe, zeigten später statischen und geistigen Entwicklungsrückstand, Nystagmus, einen Hydrozephalus internus, der bei beiden nahezu identische Formen aufweist, Optikus-atrophie und der eine von beiden außerdem eine Mikrocephalie. Die Mutter, aus einer Ärztesfamilie stammend, führt das Leiden dieser Kinder auf das Geburtstrauma zurück. Das fast identische Symptomen-bild bei beiden Kindern spricht aber gegen die geburtstraumatische und für eine viel früher stattgehabte endogene oder exogene Alteration".

Zusammenfassung: Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie (II), konkordantes Vorkommen von Hydrocephalus, Opticusatrophie, Nystagmus, statischem und geistigen Entwicklungsrückstand bei männlichen EZ.

5.) BRENNER (1951) teilte ein 4 Monate altes männliches EZ-Paar mit, von denen bei Paarling I eine Mikrocephalie, bei Paarling II ein Hydrocephalus vorhanden war. Die Einzelheiten sind folgende: Die beiden Jungen sind das 6. bzw. 7. Kind. Von den 5 Geschwistern leben noch 4, und zwar 3 Mädchen im Alter von 11, 10 und 5 Jahren und ein Junge von 7 Jahren. Die Mädchen erwiesen sich bei der ambulanten Untersuchung als gesund ohne geistige oder psychische Abwegigkeiten; der Junge kommt in der Schule nicht recht mit und macht geistig einen etwas beschränkten Eindruck; körperlich o. B. Ein Junge, das 3. Kind, soll nach Angabe der Hebamme 15 Tage alt an Hirndruck gestorben sein. Näheres war über dieses Kind nicht zu ermitteln.

Bei der Mutter, 39 Jahre alt, wurde 1948, also 2 Jahre vor der Geburt der Zwillinge, die Schilddrüse entfernt. Ende 1948 lag die Mutter wegen "Polyneurralgie" im rechten Hüftgelenk (?) und "Spondylitis der Lendenwirbelsäule" im Krankenhaus und hat anschließend Kurzwellenbestrahlungen der Beckengegend erhalten, die nicht besonders gut vertragen wurden. Nach der Flucht aus dem Osten trat die Menstruation sehr unregelmäßig auf und blieb während der oben genannten Erkrankung 11 Wochen ganz aus; dann war die Regel wieder pünktlich und normal. Die Mutter hat zwei lebende gesunde Schwestern; ein Bruder sei mit 1 1/2 Jahren an Stimmritzenkrampf gestorben. Die Mutter der Mutter stammt aus einer Familie mit 12 Geschwistern; 5 Kinder seien in jungem Alter gestorben, eines mit 8 und eines mit 17 Jahren. Todesursache unbekannt. Irgendwelche Mißbildungen oder Geisteskrankheiten seien in der Sippe der Mutter nicht vorgekommen; der Vater der Mutter hatte 4 gesunde Geschwister. Die Mutter selbst ist geistig und körperlich völlig unauffällig.

Der Vater unserer Zwillinge dagegen hat einen auffallend kleinen Kopf mit niedriger Stirn; er ist 46 Jahre alt und Arbeiter in einem Steinbruch. Bei der Unterhaltung macht er einen psychisch abnormen und geistig rückständigen Eindruck, hat in der Schule sehr schlecht gelernt. In der Sippe des Vaters sollen mehrere männliche Angehörige einen auffallend kleinen Kopf haben, besonders ein Bruder des Vaters und der Vater des Vaters. Der Bruder konnte untersucht werden; er zeigt eine noch ausgesprochenere Kleinköpfigkeit und in noch stärkerem Maße als der Vater unserer Probanden einen geistigen Rückstand. Zwei Geschwister des Vaters sind im Alter von 3 bzw. 8 Monaten an Krämpfen gestorben. Eine Schwester des Vaters, die selbst körperlich und geistig normal ist, hat als 9.

Kind eines mit Wasserkopf geboren, das sehr bald nach der Geburt starb. Nach dem Bericht des behandelnden Arztes handelte es sich dabei um einen Occlusionshydrocephalus internus. Fast sämtliche männliche Sippenangehörige des Vaters haben nach Angaben des Arztes in der Schule schlecht gelernt, nicht dagegen die Mädchen. In der Ascendenz der Sippe findet sich eine Verwandtenehe: der Vater unseres Zwillingsvaters heiratete die Tochter eines Veters.

Die Mutter gibt an, während der Schwangerschaft 2mal schwer gestürzt zu sein, einmal im 5. Schwangerschaftsmonat mit dem Kopf voran 5 Stufen einer Stiege hinunter und dann im 6. Schwangerschaftsmonat auf einem Eisenbahndamm. Irgendwelche ernsten Beschwerden sind danach nicht aufgetreten, insbesondere keine Genitalblutungen. Die Schwangerschaft verlief vollkommen normal, keine Blutungen, keine fieberhafte Erkrankung. Die Geburt der Zwillinge erfolgte am 21. 11. 49, 2 Wochen vor dem errechneten Termin. Über Fruchtwassermenge kann die Mutter keine Angaben machen. Beide Kinder wurden in Kopflage geboren, als erster A. mit Mikrocephalie. Auch die Geburt von H. erfolgte glatt und komplikationslos. Geburtsgewicht geschätzt: A. 2500 g, H. 3000 g. Sehr bald fiel den Eltern eine sehr rasche und starke Größenzunahme des Kopfes bei H. auf; bei der Geburt sei der Kopf von H. wohl größer als der von A. gewesen, aber doch angeblich normal groß.

Befund: Zwilling I., 10 Wochen alt. 3720 g. Länge 50 cm. Leichte Dystrophie, schlechter Turgor. Kleiner Schädel, brachycephal und etwas asymmetrisch. Das Kind hält sich manchmal sehr steif, dann wieder verschwindet die opisthotonische Haltung. Fontanelle 2:2cm, normale Spannung. Anthropologische Maße: Horizontalumfang des Kopfes 36,8 cm (Norm 41 cm), größte Länge des Kopfes 11,8 cm, größte Breite 10,7 cm, Jochbogenbreite 7,7 cm, Unterkieferwinkelbreite 6,2 cm, morphologische Gesichtshöhe 5 cm, Höhe der Nase 2,4 cm, Breite der Nase 2 cm. Innere Organe o. B. Die Muskulatur der Extremitäten mäßig hypertonisch. PSR beiderseits lebhaft, Schnauzreflex +, Vierfingerfurche beiderseits. Wa. R. negativ. Die serologische Untersuchung auf neutralisierende Toxoplasmose-Antikörper bei den Zwillingen und bei der Mutter sowie die Augenhintergrundsuntersuchung ergaben keinen Anhalt für Toxoplasmose. Encephalogramm nach Zisternenpunktion: Druck: 10 mm Hg, Liquor

o. B., Liquor-Luft 50 : 50 cm³. A.p.-Aufnahme: beide Cellae mediae zeigen normale Größe und Form, der 3. Ventrikel ist nicht mit Sicherheit zu erkennen. Über der linken Hemisphäre stärkere Oberflächenzeichnung, die jedoch in diesem Alter noch innerhalb der normalen Variationsbreite liegt. P.a.-Aufnahme: normale Größe und Form der Cella media und des 3. Ventrikels, vergrößerte Oberflächenzeichnung links, besonders entlang der Falx cerebri, die jedoch ebenfalls als noch nicht sicher pathologisch anzusehen ist. Auf den beiden Seitenaufnahmen zeigen alle Ventrikelteile normale Form und Größe, Aquädukt normal ebenso die Oberflächenzeichnung; auch die Basiszisternen sind von normaler Form und Größe.

Diagnose: Mikrocephalie mit normalen Encephalogramm.

Verlauf: 9 Monate alt, September 1950, A. hat sich nach Angabe der Mutter sehr gut entwickelt. Kind sitzt, außer lebhaften PSR keine neurologischen Störungen. Das Kind macht kaum einen schwachsinnigen Eindruck, soweit dies in diesem Alter zu beurteilen ist. Der Kopf ist klein, brachycephal, die Stirn nieder und flach, die Haargrenze tief. Das Kind speichelt und zeigt eine gewisse motorische Unruhe. Horizontaler Kopfumfang 41 cm (Norm 45), Mediansagittalbogen 23,5 cm, vertikaler Transversalbogen 25 cm, Tragion rechts bis Tragion links 28 cm. 13 Monate alt, Januar 1951, : Kopfumfang 43 cm (Norm 46). Das Kind macht psychisch und geistig keinen abnormen Eindruck. Auffallende Brachycephalie, niedere, etwas vorgewölbte Stirn. Kind steht allein auf, kann mit Unterstützung gehen. Beide PSR lebhaft, links stärker als rechts, verbreiterte reflexogene Zonen, Muskeltonus der Beine etwas erhöht. Röntgenaufnahme der Wirbelsäule; Halswirbelsäule o. B. Vom 11. Brustwirbelkörper an zeigen die Wirbelbögen eine zunehmende Verschmälerung, die am 2. Lendenwirbelbogen das Maximum erreicht; der Wirbelbogen ist hier etwa 1/2 mm dick und zeigt eine etwas seitlich gelegene schmale Lücke; der 3. Lendenwirbelbogen ist etwa 3 mm dick und der 4. wieder von normalem Aussehen.

Zwilling II., 10 Wochen alt, 4610 g, Länge 54 cm.

Riesiger Ballonschädel, starke Kopfvenenzeichnung, weite FontanelLEN und offene Nähte, papierdünner Schädelknochen, kleiner Gesichtsschädel. Mäßige Dystrophie, Muskeln spastisch und hypertonisch, PSR gesteigert. Innere Organe o. B. Kopfumfang 54 cm (Norm 41). Vierfingerfurche links, rechts unsicher. Bei der L.P. tropft der klare Liquor langsam ab.



Abb. 2: Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie bei männlichen EZ (Beobachtung: BRENNER (1951)).

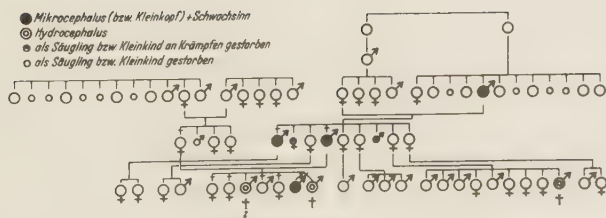


Abb. 3: Sippentafel zu Abbildung 2.

Ventrikulogramm. Hoher Druck, Liquor klar, normaler Untersuchungsbefund, 250 cm³ Luft. A.p.-Aufnahme: asymmetrischer Hydrocephalus internus; rechts hochgradige blasige Auftreibung des Seitenventrikels, links birnenförmige Vergrößerung der Cella media stärkeren Grades. Septum pellucidum nach links verlagert. Keine Oberflächenfüllung. Auf der p.a.-Aufnahme sieht man nur die rechten Ventrikelteile mit Luft gefüllt; fast die ganze rechte Schädelhälfte ist von einer mächtigen Luftblase eingenommen. Der Befund läßt an eine ausgedehnte Porencephalie rechts denken. Die a.p.-Aufnahme im Sitzen ergibt den gleichen Befund. Seitenaufnahmen im Liegen: Links plattennah sieht man die mächtige Ausdehnung der Porencephalie, rechts plattennah die erhebliche Vergrößerung des linken Vorderhorns, der Cella media, des Trigonums, des Hinter- und Temporalhornes. 3. und 4. Ventrikel nicht zu erkennen. Geringe Luftfüllung der Basiszisternen und der Cisterna magna ohne pathologische Formveränderung.

Diagnose: Hochgradiger Hydrocephalus internus mit Druckerhöhung und Porencephalie. Das Kind wird mit dem Bruder am 5. 4. 50 entlassen und starb zu Hause 1 Monat später. Keine Obduktion.

Zusammenfassung:

Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie (I) und Hydrocephalus (II) bei männlichen EZ. (Abb. 2 und 3, S. 23).

6.) HINDEN (1956) berichtete über diskordante weibliche EZ, von denen Paarling II allein eine Mikrocephalie, Idiotie und Katarakt aufwies: "A married primipara aged 30 was admitted to Thorpe Coombe Maternity Hospital on February 28, 1953, for her confinement. Her health had been good during her pregnancy, but as she had been treated for thyrotoxicosis during the previous spring she was examined by the consultant physician. The report was satisfactory; there was a slight enlargement of her thyroid, but that was all. Her blood group was A, Rh negative (to D); her husband's group was A, Rh positive (to D), but antibodies were not found in her blood. The expected date of delivery was March 15; labour started on February 27, but the first stage was very protracted, lasting 74 1/2 hours. She was delivered of female twins of March 3; the first, a vertex R.O.A., was delivered normally. The second was turned manually to a vertex L.O.A. and was delivered by forceps after episiotomy. The cause of the delay was primary uterine

inertia. Examination of the placenta showed that the twins were monochorionic; this was surprising, as the first weighed 2.7 kg and the second only 1.8 kg. There was no evidence of rhesus incompatibility; the babies haemoglobins were respectively 140 % and 148 % on the fourth day, and 130 % and 120 % on the ninth. The first baby (I) made good progress, and was discharged with her mother on the 15th day weighing 3,1 kg, a gain of 0.38 kg. The second twin (II) did moderately well for three days, but on the fourth and fifth days she became very poorly, her colour was ashen-grey she was limp, refused feeds, vomited once or twice, and became very dehydrated. Examination at that time did not disclose any definite lesion; she was treated with subcutaneous fluids and penicillin, and revived. She suffered a second, minor setback on March 25, when she had a head cold and her stools became loose and greenish, but she soon recovered from this; nasal and rectal swabs grew no pathogens. Thereafter her progress was uneventful, and she was discharged on her 50th day (April 22), weighing 2.6 kg, a gain of 0.76 kg. I saw the twins again on February 16, 1954, they were then 11 1/2 months old. The second twin weighed 18 kg, fully dressed, and the circumference of her head was only 38 cm. She was extremely limp, made no attempt to sit up, and was apparently blind. Both her thumbs were adducted into the palms, but this seemed to be due to a minor deformity and not to spasticity; certainly there was nothing else to suggest cerebral palsy. Her eyes were examined by the hospital's ophthalmologist who reported that there was nothing grossly wrong with the optical apparatus, so that the blindness was probably central. It is very rare that monozygotic twins show such a disparity. One of these girls is quite normal, the other a blind microcephalic idiot. It is possible that the latter was normal at birth, but was severely damaged by an illness on her fourth and fifth days. I think this is very unlikely, for the following two reasons: (1) the children were so grossly different at birth, one weighing 2,7 kg, the other only 1,8 kg; and (2) the latter's illness showed none of the features associated with brain damage, such as the cerebral cry or convulsions, and the child was neither spastic nor athetoid. I think it much more likely that the disturbance was due to her already impaired brain.

Zusammenfassung:

diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie und Blindheit (II) bei weiblichen EZ.

7.) BRANDON, KIRMAN and WILLIAMS (1959) berichteten über 2 EZ-Paare: ein männliches und ein weibliches, von denen jeweils nur ein Paarling eine exogen bedingte Mikrocephalie aufwies. Die Einzelheiten sind folgende:

1. männliches, 6 Jahre altes EZ-Paar:

The father is a motor mechanic and the mother was a factory worker before marriage. They were aged 22 and 19 respectively at the birth of the patient and were in good health generally. The maternal great grandmother is said to have had two sets of twins, one being a blind child; a maternal aunt also has twins.

The patient and his brother were the result of the first pregnancy, which, according to the hospital where the twins were born, lasted eight months. The mother is said to have had pneumonia at the fourth month and pyelitis at the sixth. The delivery was uneventful, the patient was born first. The mother was affected by eclampsia for several days after the delivery and has a blank in her memory for this period. The placenta was noted to be uniovular in type and no further details are available from the hospital although the mother says that she understood that the patient's cord came from the side of the placenta whilst that of his brother was centrally attached.

The patient (I) was slightly cyanosed at birth with bruising of the face, forehead, left shoulder, right wrist and some oedema of the lower limbs. Marked jaundice began on the second day lasting till the twenty-fourth, the serum bilirubin being 11 mg. % on the ninth day. On the fifteenth day there was hiccuping but no neck rigidity or hypertonia although some twitching of the face was noted. Subsequent progress was described as satisfactory and the infant was discharged from hospital at the seventh week. The brother had some slight bruising of the vertex after delivery and developed a slight transient jaundice on the sixth day. By contrast with his brother the patient failed to take notice and at 8 months when examined under anaesthetic was found to have optic atrophy, a finding which was confirmed at the age of 1 year. At 3 years he still did not walk and was thought at hospital not to have light perception. The small head was then noted. On admission to the Fountain Hospital aged 3 years and 4 months he was described as an imbecile with a developmental quotient of 22. The Vineland social maturity scale was used: this is very similar to a developmental scale at the

early age ranges. He could see, followed objects with his eyes, but would not grasp them. He could not stand, walk or talk except to say 'Hallo'. The cranial circumference was 41.9 cm, the length 14.0 cm; breadth 10.2 cm; cranial index 0.73. He made little progress and at the age of 5 years and 9 months he could still only crawl and appeared almost blind with occasional nystagmus, scoring a social quotient of 13. The head circumference at 7 years was 45.1 cm. The mean for boys of 7 years is 52.7 cm and the patient is between five and six standard deviations less than the mean for his age and sex in this respect.

The brother (II) is now a normal boy of 7 years with a vocabulary level of 9 years and an intelligence quotient of 108 on the Terman-Merrill scale, of 113 on the Progressive Matrices and of 116 on the Goodenough. The cranial circumference is 50.8 cm, which is between one and two standard deviations below the mean for his age and sex. The length of the head is 18.1 cm; the breadth is 13.5 cm; the cranial index 0.75. He presents no physical or mental abnormalities. The twins were noted to be very similar at birth and at the present time, despite the difference in head size, they look very like each other, they have the same blue eyes and hair colour.

Zusammenfassung:

Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie und Optikusatrophie (I) bei männlichen EZ. (Abb. 4, S. 30).

8.) BRANDON, KIRMAN and WILLIAMS (1959)

2. weibliches 6 Jahre altes EZ-Paar:

"The father is an engineer and the mother was a dressmaker before marriage; they were aged 35 and 33 respectively at the patient's birth. There is no report of any mental or physical defect, mental illness or fits in the family and the parents are in good health. The patient and her twin sister were the result of the fifth pregnancy. The first child was stillborn and is said to have been 'strangled by the cord' and to have weighed 8 lb. The second was also stillborn at 7 months and there was said to have been no movement for three months prior to the delivery. The mother is said to have had toxæmia during that pregnancy. The third and fourth pregnancies resulted in normal boys. The mother was well during the

twin pregnancy but suffered from swollen feet towards term. Labour was precipitate and occurred at home whilst the mother was sitting on a chair.

The first and normal twin (I) was born as the water broke and the patient 'shot out' 10 minutes later. She was taken to hospital because she did not cry and she was put into an oxygen tent. The baby was said to have fallen on the floor when she was born. She was admitted to a premature unit where she was found to be collapsed and to show signs of 'cerebral irritation'. There were episodes of twitching during the first 4 days of life and she had to be fed by oesophageal tube for the first 10 days. Her progress was satisfactory as far as feeding went but when seen at a year she was a microcephalic idiot. She could not sit, could not feed herself, there were repetitive movements and she seemed unable to focus. The patient was seen again in hospital at 16 months for examination of the eyes under anaesthesia. Both discs were pale but not definitely pathological. There was a right internal strabismus and the head circumference was 40.0 cm. She could still not sit up, was definitely backward and there was no evidence of cerebral palsy. The normal twin appeared very much like the patient apart from the shape of the head, which in her case measured 18 in. in circumference. The child was first admitted to the Fountain Hospital at 26 months. cranial circumference 41.9 cm, length 12.7 cm, breadth 10.2 cm, cranial index 0.80. She frequently assumed an opisthotonic position. She could not assume or maintain the sitting position. She could not stand, walk, talk or feed herself. She was spoon-fed with difficulty and could not chew. She did not appear blind and seemed to fix objects, though her squint made assessment of this difficult. She smiled when a bell was rung, but she made no attempt to take objects. Her social quotient on the Vineland scale was then 9. Very little progress was made and when the child was examined at the age of 6 years, the quotient on the same scale was 10 which was almost identical. Although interested and responsive she would only grasp toys when they touched her hand and retained them for only a few seconds. She could not stand, walk or talk and could not feed herself. She was doubly incontinent. Two major epileptic fits had been recorded during the last year. The head circumference was 44.8 cm. The mean for girls of 6 years is 51.7 cm. and the patient is between four and five standard deviations less than

the mean for her age and sex in this respect. The head length is 14.3 cm and the breadth 11.7 cm with a cranial index of 0.82. The sister (I) is now a normal girl of 6 years with a good vocabulary and memory for verbal items. She achieved a score of 109 on the Terman-Merrill scale and of 112 on the Goodenough 'draw a man' test. She is considered above average in ability. The cranial circumference is 50.8 cm which is within the standard deviation from the mean for her age and sex. The length of the skull is 17.0 cm and the breadth 13.5 cm, cranial index 0.79. She presented no physical or mental abnormalities, apart from a contracture of the little finger which she has in common with the patient. Although the twins were similar in other respects the patient was distinguished from birth by her oddly shaped head which was flat at the back and had a sloping forehead, also by her slow development. The eye colour appears identical but the normal girl's hair is fairer with blond streaks in front (? influence of extraneous factors)".

Zusammenfassung:

Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie, Strabismus convergens rechts, Epilepsie (II) bei weiblichen EZ. (Abb. 5, S. 30).

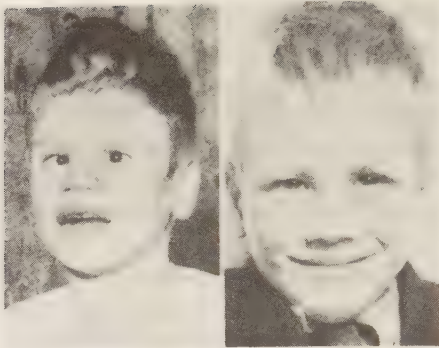


Abb. 4: Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie bei männlichen EZ (Beobachtung: BRANDON, KIRMAN, WILLIAMS (1959)). Li.: mikrocephaler Zwilling.



Abb. 5: Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie bei weiblichen EZ (Beobachtung: BRANDON, KIRMAN, WILLIAMS (1959)). Li.: mikrocephaler Zwilling.

Tab. 2: Mikrocephalie bei EZ (diskordantes Vorkommen)

Nr.	Autoren und Jahr	Geschlecht und Alter	Mikrocephalie	Nebenbefunde	Auffälligkeiten in der Familie
1	BOETERS-DITTEL (1936)	I  II  3 1/4 J. alt	I. Mikrocephalie (exogene Form)	I. Nach dem 1. Lebensjahr Zurückbleiben der Entwicklung. Mit 3 1/4 Jahren deutliche Hypertonien der Extremitätenmuskeln, Reflexsteigerung (Little'sche Krankheit), Schwachsinn. II. verzögerte Sprachentwicklung und Sprachstörungen	Mutter leicht schwachsinnig. Ein Bruder so wie eine Schwester der Mutter und eine Schwester der Zwillinge Sprachstörungen
2	BOETERS-DITTEL (1936)	I  II  4 3/4 J. alt	I Mikrocephalie (exogene Form)	I. Hypertonie, Reflexsteigerung: Little'sche Krankheit. Schwachsinn. Pectus carinatum	Ein Neffe der Mutter soll an Zahnkrämpfen gelitten haben.
3	THUMS (1939)	I  II  5 J. alt	I Mikrocephalie (exogene Form)	I. Angeborene Paraparese (Little'sche Krankheit) extrapyramidale Symptome. Debilität. Strabismus convergens	Ein älteres Geschwister (Siebenmonatskind) bald nach Geburt an Lebensschwäche gestorben. Ein Vetter väterlicherseits an einem Kleinhirntumor operiert.

Tabelle 2: Fortsetzung

Nr.	Autor und Jahr	Geschlecht und Alter	Mikrocephalie	Nebenbefunde	Auffälligkeiten in der Familie
4	FANCONI - ZELLWEGGER (1949)	I ☐ II ☒	II Mikrocephalie (exogene Form)	Zangengeburt. Beide Zwillinge nach Geburt Krämpfe, statischer und geistiger Entwicklungsrückstand, Hystagnus, Optikusatrophie, nahezu identischer Hydrocephalus internus bei beiden.	keine
5	BRENNER (1951)	I ☒ II ☐ 4 Mon. alt	I Mikrocephalie (erbliche Form)	I. Wirbelbogenanomalien mit Spaltbildung im Bereich der Lendenwirbel. II. Hydrocephalus (Porencephalie)	Mutter vor der Schwangerschaft Schilddrüsenoperation, während der Schwangerschaft 2 Unfälle, 1 Bruder an Stimmritzenkrampf verstorben. Vater und 1 Bruder ausgesprochen kleinköpfig und beschränkt (debil), Vater des Vaters kleinköpfig. 2 Geschwister des Vaters an Krämpfen gestorben. 1 Kind einer Schwester Hydrocephalus. Fast sämtliche männliche Sippenangehörige des Vaters schlecht gelernt. Eltern der Zwillinge verwandt: Zwillingsvater heiratete die Tochter eines Veters. 1 älterer Bruder der Zwillinge (3. Kind) Hydrocephalus, 1 weiterer Bruder geistig beschränkt.

Tabelle 2: Fortsetzung

Nr.	Autoren und Jahr	Geschlecht und Alter	Mikrocephalie	Nebenbefunde	Auffälligkeiten in der Familie
6	HINDEN (1956)	I ○ II ● 11 1/2 Mon. alt	II Mikrocephalie (exogen)	II. Epilepsie, Idiotie, Katarakt, adducierte Daumen	Vaters Vater, Mutter und 1 Bruder: Katarakt Mutter: Thyreotoxikose.
7	BRANDON-KIRMMANN-WILLIAMS (1959)	I ■ II □ 7 J. alt	I Mikrocephalie (exogene Form)	I. Imbezillität, Optikusatrophie	Großmutter mütterlicherseits 2x Zwillinge, 1 Zwillingsskind blind. Eine Tante der Mutter Zwillinge. Mutter: im 4. Schwangerschaftsmonat Pneumonie, im 6. Pyelitis
8	BRANDON-KIRMMANN-WILLIAMS (1959)	I ○ II ●	II Mikrocephalie (exogene Form)	II. Imbezillität, Strabismus convergens rechts, Epilepsie	2 Totgeburten der Mutter (1. und 2. Kind) Mutter während der 2. Schwangerschaft Toxämie.

B 1. Mikrocephalie bei gleichgeschlechtlichen ZZ (diskordantes Vorkommen). Tab. 3

1.) GREBE (1940)

Die zur Zeit der Untersuchung 23jährige Probandin (I) zeigt im Gegensatz zu ihrer gesunden Zwillingschwester eine deutliche Kopfveränderung. Einem stark ausgeprägten, großen Gesichtsschädel steht ein kleiner Gehirnschädel gegenüber; der Mund ist groß, die engstehenden, etwas unregelmäßigen Zähne zeigen schräg nach vorn; der Gaumen ist spitz und hoch. Die Schleimhautlippen sind sehr breit. Die etwas vorstehenden Augen liegen fast in Höhe der kaum eingezogenen Nasenwurzel. Die Stirn ist niedrig und fliehend. Das angefertigte Röntgenbild des Schädels zeigt deutliche Veränderungen gegenüber dem normalen Bild der Zwillingschwester. Es besteht eine extreme Verkürzung der vorderen Schädelbasis (Dach der Augenhöhle) und eine starke Vertiefung der Sellastufe. Die Impressiones digitatae sind - ein Zeichen erhöhten Hirndrucks - stark vermehrt und vertieft. Gefäßzeichnungen oder Nähte sind nicht zu erkennen. Die Zwillingschwester zeigt außer einer geringen Ausprägung des Stirnteils keine Schädelveränderungen.

Die Ähnlichkeitsuntersuchung der Zwillingsgeschwestern kam trotz gleicher Blutgruppe (A_2MN), gleicher Haar- und Augenfarbe, sowie deutlicher Ähnlichkeit der Fingerpapillarmuster wegen starker Verschiedenheit der Nasen-, Kinn- und Lippenbildung sowie der Ohrform zu der Diagnose: erbverschieden.

Der mikrocephale Paarling (I) ist während der Pubertätszeit über die bis dahin gleichgroße Schwester hinausgewachsen (Größe I 158,8 cm, II 151,1 cm, Gewicht I 57,4 kg, II 56,6 kg). Der Zahnwechsel hat bei ihm angeblich früher als bei der Schwester stattgefunden. Die Probandin, die in der Schule lesen und schreiben lernte, ist psychisch auffallend langsam, hypomimisch und affektiv unbeteiligt. Diese Eigenschaften sind bei ihr weit auffälliger als das Versagen in Denkfunktionsprüfungen. Obwohl sie als debil bezeichnet werden muß, ist sie sittlich hochstehend, nicht willensschwach, nicht beeinflusbar und - auffallenderweise - eine hervorragende Kunststickerin. Die Zwillingschwester (II) ist geistig rege, lebhaft und zeigt keinerlei Auffälligkeiten; kein Sticktalent. Nur die mikrocephale Schwester leidet seit Jahren an einer chronischen Gelenkerkrankung (rechtes Knie, beide Handgelenke, mehrere Fingergelenke).

Von den 6 Geschwistern des Zwillingspaars konnten lediglich eine Schwester, die 1952 wegen Psychopathie in der Universitätsnervenklinik Marburg behandelt wurde und jetzt unauffällig ist, sowie ein Bruder, der außer einer Appendektomie immer gesund war, untersucht werden. Eine Schwester wurde viermal wegen Gelenksrheumatismus behandelt. Ihr einziger Sohn ist tuberkulös. Über die übrigen 3 Schwestern war nichts zu erfahren. Das 5. Kind der Mutter wurde tot geboren. Weder das Geschlecht noch ein Hinweis auf den Befund konnte ermittelt werden.

Familienbefunde: Vater der Zwillinge (Steinhauer): Staublunge; linkes Auge traumatisch erblindet; deutlicher Strabismus divergens; Hallux valgus bds., Hammerzehe 2 bds. Mutter: Kyphoskoliose, Leistenbruch links, Hallux valgus bds., etwas beschränkt. Blutsverwandtschaft der Eltern konnte in 3 Generationen nicht nachgewiesen werden. Da jedoch der Erzeuger der unehelich geborenen Mutter unbestimmt ist und beide Sippen aus Nachbardörfern stammen, ist Blutsverwandtschaft wahrscheinlich. Unter den Nachkommen einer Halbschwester der Mutter wurden untersucht: Tochter: geringe Kyphoskoliose, Hallux valgus bds., leichte Hammerzehe 2, Stabzähne, respiratorische Arrhythmie; deren Kinder: Sternum eingezogen, Platt- und Spreizfüße bds.; rechtsseitig operierter Leistenbruch, 1936 Gelenkrheumatismus; leichter Hohlrücken, bds. Mittelohroperation; leichter Rundrücken, Schulterblätter abstehend; ferner hoher steiler Gaumen, leichte Skoliose; leichte Kyphoskoliose, Myopie, Schrägbiß. Die Sippenuntersuchung erbrachte in einer durch zwei Ahnenteile verwandten Seitenlinie die Feststellung eines mikrocephalen, schwachsinnigen Mädchens mit schwerer Allgemeinveränderung (Asymmetrie, Taubstummheit, doppel-seitige Hüftgelenksluxation, Finger- und Zehenveränderungen, Zahnstellungsanomalien). Bei 3 männlichen Personen, die neben Schrägbiß an Debilität, Epilepsie oder hochgradiger Myopie leiden, ist an Heterozygotie der Anlage zu denken.

Zusammenfassung:

Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie mit Debilität (I) bei weiblichen ZZ.

2.) KOCH (1958) berichtete über diskordante männliche ZZ, von denen Paarling I mit Mikrocephalie und Idiotie im Alter von 9, Paarling II mit 6 Jahren an einem Tumor der linken Hemisphäre verstarb.

Familienanamnese: eine jüngere Schwester gesund; Vater Alkoholiker; Onkel des Vaters hat Suizid begangen. Urgroßvater mütterlicherseits war im letzten Lebensjahr auf einem Auge blind, seit 50. Jahr Brillenträger, mit 76 J. verstorben. Großmutter mütterlicherseits litt an Sehschwäche auf dem li. Auge, angeblich von Geburt an; ebenso litt die Mutter auf dem li. Auge an Sehschwäche (Strabismus divergens vom 5. Lebensjahr an). Tante der Mutter soll geistig nicht ganz in Ordnung sein.

Der mikrocephale Zwilling (I) war der Erstgeborene. Mit 5 Monaten Lungenentzündung; gleichzeitig litt er an rechtsseitiger Nervenentzündung und an Krämpfen, wovon eine Lähmung zurückgeblieben ist. Wegen Spitzfußstellung rechts wurde eine Operation vorgenommen. Mit 5 Jahren: Größe 109 cm, Gewicht 19,5 kg, Schädelumfang: 45 cm, BB. 27 cm, BD.: 12,5 cm, CD: 14,5 cm, Stirn sehr steil, überbaut, hohes Schädeldach. Kann noch nicht sprechen und laufen, ist völlig stumpf, unsauber. Ab dem 8. Lebensjahr häufig Krampfanfälle. Nachlassen der Körperkräfte. Mit 9 Jahren traten Abszesse an beiden Armen und am re. Unterschenkel auf; schlechte Wundheilung; zusätzlich Otitis; später weitere Abszesse unter der Kopfschwarte und an verschiedenen Körperstellen. Starker Kräftezerfall. Mit 9 3/4 Jahren verstorben.

Der II. Zwilling P. entwickelte sich körperlich und geistig normal; er war sehr impulsiv und schlagfertig bis zu seinem 5. Lebensjahr. Als er knapp 5 J. alt war, fiel der Mutter auf, daß er das re. Auge immer zukniff. Dann kam Erbrechen dazu, meist morgens, dazu anfallsweise Kopfschmerzen und auch Leibschmerzen. In dieser Zeit erhebliche Gewichtsabnahme. Nachts häufig Unruhe und Angstgefühl, manchmal Kopfschmerzen.

Befund (5 1/4 J. alt): guter EZ. Druckempfindlichkeit besteht vom li. 1. Trigeminusast, geringere vom 2. und 3. li.; erhebliche Druckempfindlichkeit vom li. tiefen Occipitaldruckpunkt. Augen: Abducensparese bds., re. etwas stärker als li., das re. Auge steht in Schielstellung nach innen; außerdem besteht eine beiderseitige Stauungspille von ca. 5 Dioptr. mit einzelnen Blutungen auf der Papille; geschlängelte, gestaute Venen. Sehschärfe: re.: Finger vor dem Auge.

li. 6/50. Gesichtsfeldgrößen kaum zu prüfen, keine Hemianopsie. Es wurde angenommen, daß der Patient an einem Tumor im Bereich der "stummen" Teile der li. Hemisphäre leidet. Mit 6 J. an Hirntumor zu Hause gestorben. Keine Obduktion.

Zusammenfassung: diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie, Idiotie, Krämpfen, rechtsseitiger Hemiparese (I) bei männlichen ZZ. Paarling (II) an Hirntumor verstorben.

3.) KOCH (1958) beschrieb diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie und Idiotie bei einem 2. Paar männlicher ZZ.

FA: Eine jüngere Schwester mit mongoloidem Schwachsinn (DOWN-Syndrom) starb mit 16 Jahren an Lungentbc. 4 weitere Geschwister sind gesund (s. Sippentafel S. 40).

Während der Zwillingschwangerschaft war die Mutter nierenkrank. Der Proband (I) wurde spontan geboren und zwar in Steißlage mit 7 Pfd. Gewicht. Am zweiten Tag nach der Geburt (Angabe der Eltern) "bekam er schwere Krämpfe; er war ganz blau, verdrehte die Augen, der Schaum trat ihm vor den Mund und er ballte die Hände". Später sind die Krämpfe nicht wieder aufgetreten. Der Zwillingsbruder (II) wurde mit Kunsthilfe geboren. Er entwickelte sich völlig normal und ist Elektriker. Der Proband (I) konnte mit einem Jahr noch nicht fixieren; "eine Sehschwäche wurde später auch aus anderen Zeichen deutlich". Den Eltern fiel auf, "daß er die li. Hand oft ballte und den Daumen einschlug, auch soll er zeitweise den li. Arm schlecht hochbekommen haben". In seiner ganzen Entwicklung ist er sehr zurückgeblieben; lernte erst mit 4 1/2 J. laufen, kaum sprechen. Mit 8 J. Untersuchung in der Universitäts-Augenklinik Münster/Westf.: Blindenerziehung wegen hochgradigen Schwachsinnzustandes nicht möglich. Befund (8 J.): Kopfumfang: 48 cm (= -3σ), Kopf nicht klopf- und druckschmerzhaft, Facialisinnervation gleichmäßig, Pupillen reagieren gut auf Licht und Konvergenz. Die Encephalographie ergab nichts Auffälliges, insbesondere war für eine abnorme frühe Verknöcherung einzelner Hirnnähte kein Anhaltspunkt vorhanden. Kein Hydrocephalus internus. Mit 23 J. Aufnahme in die Heilanstalt Amelsbüren/b. Münster; hier weiterhin stumpfes, indifferentes Verhalten. Befund mit 29 J.: Mikrocephalie, Idiotie, spastische Tetraplegie, zentrale(?) Blindheit.

Zusammenfassung:

Diskordantes Vorkommen von Idiotie, spastischer Tetraplegie und zentraler (?) Blindheit (I) bei männlichen ZZ.

4.) LEJEUNE, LAFOURCADE, de GROUCHY, BERGER, GAUTIER, SALMON, TURPIN (1964)

Cas 2. (Institut de Progénèse n^{os} 881 et 907)

Enfant de sexe masculin né le 3 mai 1963 d'une grossesse gémellaire di-choriale et di-amniotique ayant duré sans incidents 32 semaines. Poids et taille de naissance : 1.660 g et 40 cm. Périmètre crânien: 33 cm à l'âge de deux mois.

Au moment de la conception, l'âge de la mère était de 33 ans et celui du père de 35. Les parents ne sont pas consanguins. Il s'agit d'une deuxième grossesse. Le premier enfant est un garçon normal de deux ans.

Le frère jumeau pesait 2.000 g et mesurait 44 cm lors de sa naissance; il est normal et sa croissance se déroule sans incident. L'enfant présente des anomalies crânio-faciales particulières. Le faciès est arrondi lunaire. Hypertélorisme très accentué (écart interpupillaire : 55 mm à l'âge de 4 mois). Fentes palpébrales obliques en bas et en dehors. Epicanthus bilatéral. Large ensellure nasale. Crâne sphérique et petit. Pavillon de l'oreille normal de chaque côté mais implanté bas. Micro-et rétrognathisme. Cou court sans pterygium colli. La couleur des deux iris est marron foncé homogène. Astigmatisme des deux yeux (environ 3 dioptries). Strabisme divergent intermittent. Fond des yeux normal.

Le frère jumeau normal ne présente pas de dysmorphie faciale. L'écart interpupillaire est de 45 mm. Ni strabisme, ni astigmatisme. Hétérochromie irienne segmentaire vraie : les iris sont de couleur bleue uniforme à l'exception d'un petit secteur marron foncé. Fonds des yeux normaux.

Le développement pondéro-statural de l'enfant malade est très lent: à 6 mois : poids 4.500 g; périmètre crânien : 37 cm; à 9 mois et demi, poids : 6.925 g., périmètre crânien : 41 cm, et taille : 66 cm. La maturation osseuse est normale pour l'âge et les radiographies du squelette ne montrent pas de particularités.

Le développement psycho-moteur est très ralenti. Les taux plasmatiques du sodium, potassium, chlore, bicarbonates, protides, urée, calcium, phosphatases alcalines sont normaux. Phosphorémie : 54,5. L'électrophorèse des protides sanguins est normale.

L'hémogramme est normal à l'exception d'une hypochromie nette (4.230.000 globules rouges; hémoglobine : 7,5 g; fer sérique : 12 $\mu\text{g}/\%$) et de la basophilie du cytoplasme des monocytes et des grands lymphocytes.

Les urines sont normales; sans élimination d'acide phénylpyruvique. Urographie intraveineuse: sécrétion normale; évacuation normale; vessie normale. Il existe des opacités floues en dehors des petits calices droits qui pourraient correspondre à de petites extasies précalicielles.

Le nourrisson répond aux sollicitations par un cri particulier rappelant le miaulement du chat et remarqué par sa mère dès la naissance. Examen du larynx: les parties visibles du larynx, c'est-à-dire la margelle laryngée, n'ont pas un aspect normal. L'examen endoscopique ne permet pas, chez cet enfant, de juger de l'état de l'endolarynx.

Dermatoglyphes: Main droite: Paume : Coalescence des deux plis de flexion (équivalence du pli palmaire transverse). Le triradius axial est en position t'. Formule : a4, b5, c7, d8. Doigts : 1. Boucle cubitale; 2. Boucle cubitale (2 crêtes); 3. Arches; 4. Boucle cubitale; 5. Boucle cubitale.

Main gauche: Paume: Coalescence presque complète des deux plis de flexion (équivalent du pli palmaire transverse). Triradius du quatrième doigt à prolongement vertical enserré par des crêtes concentriques. Triradius axial en t'. Doigts: 1. Boucle cubitale; 2. Boucle radiale; 3. Boucle radiale (2 crêtes); 4. Boucle cubitale; 5. Boucle cubitale.

Analyse chromosomique. Deux cultures de sang par une technique personnelle utilisant quelques gouttes de sang périphérique total ont montré un caryotype à 46 chromosomes avec formule sexuelle XY normale. L'un des chromosomes du group 4-5 est remplacé par un élément dont le bras long est de taille normale, le bras court étant très réduit. Ce chromosome caractéristique, morphologiquement identique à celui du cas no 1 est retrouvé sans exception dans les 49 cellules analysées. Les caryotypes du père, de la mère et du jumeau du proposant sont normaux.

Zusammenfassung:

Diskordantes Vorkommen von Cri-du-chat-Syndrom (II) bei zweieiigen männlichen Zwillingen. (Abb. 7, S. 40)

Sippe Hart.

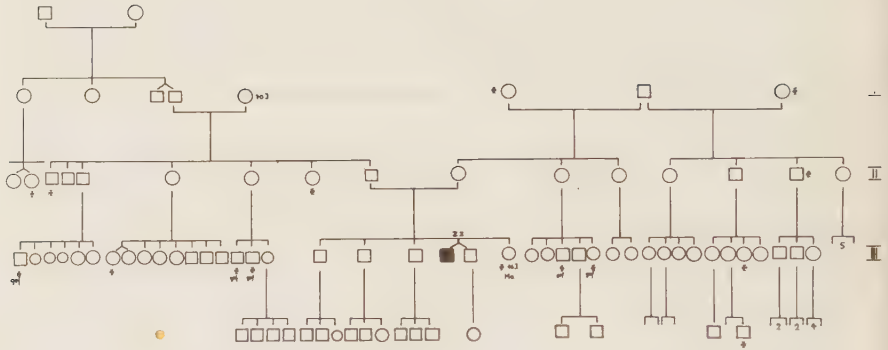


Abb. 6: Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie (Sippentafel bei männlichen ZZ (Beobachtung Koch (1958)). (unveröffentlicht)

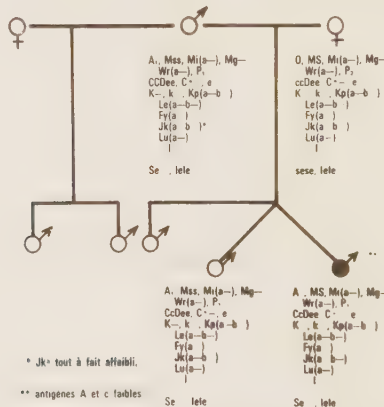


Abb. 7: Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie Cri-du-chat-Syndrom (Sippentafel) bei ZZ (Beobachtung LEJEUNE u. Mitarbeiter (1964)).

Tabelle 3: Mikrocephalie bei gleichgeschlechtlichen ZZ (diskordantes Vorkommen)

Nr.	Autoren und Jahr	Geschlecht und Alter	Mikrocephalie	Nebenbefunde	Auffälligkeiten in der Familie
1	GREBE (1940)	I ● II ○ 23 J. alt	I Mikrocephalie (erbliche Form)	I. Debil	1 Schwester der Zwillinge: Psychopathie, Vater: Strabismus divergens: Hallux valgus, Hammerzahn bds. Mutter: Kyphoskoliose, Hallux valgus bds., beschränkt. In entfernter Seitenlinie 1 mikrocephales schwachsinniges Mädchen (PZ) mit schweren Allgemeinveränderungen (Asymmetrie, Taubstummei- t, doppelseitiger Hüftgelenksluxation, Finger- und Zehenveränderungen, Zahnstellungsanomalien). Bei 3 männlichen Personen neben Schrägbiß Deblität, Epilepsie und hochgradige Myopie.
2	KOCH (1958)	I ■ II □ † 9J. † 6J.	I Mikrocephalie (exogene Form)	I. Idiotie, Krampfanfälle, Hemiparese re. II. am Tumor der li. Hemisphäre mit 6 J. verstorben	Vater: Alkoholiker, Onkel des Vaters Suizid, Tante der Mutter debil, Urgroß- vater mütterlicherseits seniler Katarakt, Großmutter und Mutter der Zwillinge Seh- schwäche li., Mutter Strabismus divergens.
3	KOCH (1958)	I ■ II □ 29 J. alt	I Mikrocephalie (exogene Form)	I. zentrale (?) Blintheit, spastische Tetraparese	1 jüngere Schwester Mongolismus
4	LEJEUNE u. Mit- arb. (1964)	I □ II ■ 1 J. alt	II Mikrocephalie	II. Cri-du-chat- Syndrom	

C. 1. Mikrocephalie bei PZ (konkordantes Vorkommen) Tab. 4

1.) WHITNEY (1929) berichtete ohne weitere Angaben über konkordantes Vorkommen von Mikrocephalie und Idiotie bei den P-Zwillingen R. und M.M., von denen der männliche Paarling mit 18 Jahren an den Folgen einer Influenza verstarb. Die Zwillingsschwester war mit 28 Jahren noch in stationärer Anstaltsbehandlung.

2.) SCHMITZ-LÜCKGER (1932)

Aus der Familienvorgeschichte ist bekannt, daß ein älterer Bruder der Mutter im Anschluß an Masern Krampfanfälle bekam, einseitig gelähmt war und im Alter von 20 J. in einer Epileptikeranstalt starb. Der Vater der Kinder hat einen leicht mikrocephalen Schädel, war aber Soldat und ist in jeder Hinsicht lebensfähig. Mutter gesund, benutzte chemische Konzeptionsverhütungsmittel. Ein 10 J. alter Bruder der Kinder soll mit 5 J. einmal einen typisch epileptischen Krampfanfall bekommen haben, auch jetzt noch "nervös" sein.

Die Geburt der Zwillinge erfolgte rechtzeitig, war leicht. Beide wogen etwa 5 Pfd. Der Junge wurde zuerst geboren, war etwas schwerer als die Zwillingsschwester. Beide wurden 1 Monat gestillt. Sie entwickelten sich langsam. Der Junge begann mit 2 J. zu laufen, das Mädchen erst mit 2 1/2 J. Außer Masern - die angeblich nur der Junge durchmachte, obwohl das Mädchen im gleichen Bette lag - und Rachitis sind die Kinder nicht krank gewesen. Angeblich sollen die Kinder schon mit 6 Monaten angefangen haben, einige Worte zu sprechen, wie "Pappa, Mamma, Heia", sprächen auch heute noch nicht mehr. Dem Jungen wurde mit 3 J. die Rachenmandel entfernt. Zwei Tage darauf soll er plötzlich angefangen haben zu kratzen, beißen und sich die Haare auszuziehen. Ein Jahr lang seien diese Zustände öfter anfallsartig aufgetreten. Das Mädchen bekomme zeitweise motivlose Wutanfälle. Die Kinder sind unruhig, stecken alles in den Mund. Zeitweise Koprophagie. Können sich ganz primitiv mit einem Spielzeuge beschäftigen, aber rein mechanisch, plappern mechanisch "wie ein Papagei" einzelne Worte und Melodienbruchstücke nach. Die Kinder können ein Butterbrot aus der Hand essen, sind im übrigen völlig hilflos und unsauber. Die Zwillingskinder zeigen sowohl somatisch als auch psychisch so weitgehende Ähnlichkeit, daß der Befund zusammen gegeben werden kann.

Körperlicher Befund: Die Kinder haben beide eine zarte Konstitution sind aber in ausreichendem Ernährungszustande. Das Mädchen hat im ganzen etwas kleinere Proportionen und ist zarter als der Junge. Am Skelettsystem finden sich Zeichen einer abgelaufenen Rachitis (faßförmiger Thorax, Harrisonsche Furche, aufgetriebene Epiphysen). Die zweite und dritte Zehe sind bei beiden Kindern an der Basis verwachsen. Das Mädchen zeigt eine Behaarungsanomalie (Lanugopersistenz an den Extremitäten und am Rücken). Die Muskulatur ist bei den Kindern dürftig entwickelt. Schädel- und Gesichtsbildung sind auffällig und fast völlig gleich. Der Schädel zeigt langgestreckte Eiform mit hoher Stirn und geringem Schädelumfange (leicht mikrocephal). Es besteht eine starke Protrusio beider Bulbi. In Endstellung treten zuweilen einige nystagmusartige Zuckungen auf. Die Pupillen zeigen gute Reaktion auf Licht. Die inneren Organe sind ohne krankhaften Befund. Neurologisch bestehen lebhafte Sehnenreflexe. Der Tonus ist in Armen und Beinen noch unausgeglichen, bald herabgesetzt, bald erhöht (keine wechselnden Spasmen). Der Gang ist steif und unsicher. Die gesamte Motorik ist in der Entwicklung erheblich zurückgeblieben. Luesreaktionen im Blute negativ. Beide Kinder sind völlig hilflos und unsauber. Psychischer Befund: In psychischer Hinsicht sind beide Kinder außerordentlich schwer geschädigt und stehen im wesentlichen auf der Stufe eines zerebralen Reflexwesens. Sie sind geistig so wenig differenziert, daß sie meist wie in sich versunken, von der Umgebung abgesperrt erscheinen. Beide Kinder sitzen ohne irgendwelches Interesse an ihrer Umgebung zu bekunden, fast den ganzen Tag auf ihrem Stühlchen und stieren mit halb niedergeschlagenen Augenlidern vor sich hin oder ins Leere; dabei machen sie häufig rhythmisch schaukelnde Bewegungen mit dem Oberkörper und stereotype Bewegungen mit den Händen nach Art vieler Idioten. Ab und zu lallen sie summend vor sich hin, wobei Melodienbruchstücke klanglich ganz gut wiedergegeben werden. Auf Grammophonmusik reagieren sie insofern sympathisch, als sie sich bemühen, etwas mitzusingen. Es handelt sich dabei aber wohl mehr um eine reflektorische Umweltreaktion. Schallortdifferenzierung findet statt, was auf gleichwertiges, zweiohriges Hören schließen läßt. Eigentlichen Kontakt mit ihrer Umgebung haben beide Kinder nicht. Auch ein noch so primitives vitales Zugehörigkeitsgefühl zueinander war nicht zu erkennen. Obwohl sie

die Personen ihrer Umgebung als solche nicht erkennen, scheint doch in gewissem Sinne Gewöhnung an die Umgebung einzutreten; Ähnlich wie die Kinder auch ihr anfängliches "Heimweh", das sich in Nahrungsverweigerung äußerte und einen nicht unerheblichen Rückgang des Allgemeinbefindens zur Folge hatte, überwandten bzw. sich an das fremde Milieu gewöhnten. Eigentliche Intelligenzleistungen waren bei beiden Kindern nicht zu erzielen. Jedoch gelangen ihnen kleine Umweghandlungen, z. B. Herumlaufen um Tische und Stühle, um einer Sitzgelegenheit zuzustreben. Auch Essbarem - allerdings nur Weintrauben, die bei beiden Kindern ein fast merkliches Behagen auslösten - wandten sie sich spontan zu. Spielzeuge werden unspezifisch behandelt. Meist werden sie eine Zeitlang in der Hand gehalten, ohne daß sie optisch fixiert werden, und dann fallen gelassen. Sprachäußerungen wurden nur insofern beobachtet, als das Mädchen bei ihm unangenehmen Speisen einige Male "bah" sagte. Im übrigen versuchten die Kinder weder durch Laute noch durch Gesten sich mit ihrer Umgebung zu verständigen. Eine psychische Zuwendung, die mehr als ein leeres Hinsehen ist, war nicht zu erreichen. Die Kinder, vor allen der Junge, fixieren nur selten Dinge oder Personen ihrer Umgebung.

Zusammenfassung:

konkordantes Vorkommen von Mikrocephalie, Idiotie und Syndaktylie bei PZ.

3.) BESNICK, WARNER, und WARKANY (1949) berichteten über 17 Jahre alte Pärchenzwillinge, bei denen als Folge einer Rötelnernkrankung der Mutter im 3. Schwangerschaftsmonat eine Rötelnembryopathie mit Mikrocephalie, Schwachsinn, Epilepsie, Taubheit, doppelseitiger Katarakt und Herzfehler vorlag.

4.) Van den BOSCH (1959)

The parents, A and B in generation I, belong to the lower middle class. The father has a job in one of the central offices of the postal service. The mother is a very simple woman, certainly a moron. Her father is reported to have been feeble-minded, too. Siblings: (Sippentafel S46): II. 1, a male who died in hospital, from dyspepsia, at the age of 18 months. II. 2, a female, aged 16,

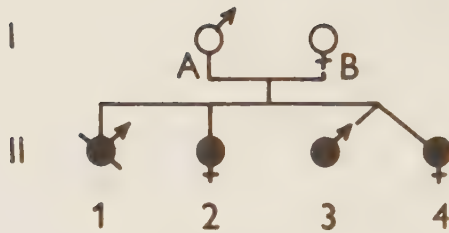
who is little different in physical growth from her younger sister (II. 4) who is 8 years younger. Her intelligence is lower than that of II.4. Head circumference 415 mm.; head width 130 mm.; head length 159 mm. Her head has the pinpoint form, with receding mandible and forehead, dwarfing. Healthy, active, and good-tempered.

Twins: II.3, male (I), aged 8; the only child at home, traced as a secondary case, he is very spoiled by his parents who still hope that he 'will grow out of his difficulties'. He is very thin, which is not surprising as he will only eat sweets because other food is not to his taste and does not go to sleep before 11 of 12 o'clock. He is one of a dizygotic twin pair, the other is a microcephalic girl. We advised the parents to find a place for him in an institution and he has now been admitted to an institution for the mentally defective. Head circumference 425 mm.; head width 130 mm. and head length 170 mm. Occiput rather flat.

II. 4, female (II) aged 8, microcephalic, active, good-tempered, very like her twin brother. Head circumference 415 mm.

These three cases are diagnosed as microcephaly of genetic origin. No genetical grounds could be found other than the fact that the mother's sister has two idiot sons: these boys have peculiarly shaped heads but are not true microcephalics, the occiput is poorly developed and flat, they are profound idiots who are cared for in a private nursery home for the mentally defective.

Zusammenfassung: Konkordantes Vorkommen von erblicher Mikrocephalie bei PZ.



Pedigree 17

Abb. 8: Konkordantes Vorkommen von Mikrocephalie (Sippentafel) bei PZ (Beobachtung van den BOSCH (1959)).



Abb. 9: Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie mit doppelseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bei PZ (Beobachtung KLÖPPNER (1939)).

Tabelle 4: Mikrocephalie bei PZ (konkordantes Vorkommen)

Nr.	Autor und Jahr	Geschlecht und Alter	Mikrocephalie	Nebenbefunde	Auffälligkeit in der Familie
1	WHITNEY (1929) (R.u.M.M.)	I ● II ■ 28J. 18J.	I und II Mikrocephalie (fragliche Genese)	I und II Idiotie II mit 18 J. an Grippe gestorben	
2	SCHMITZ- LÜCKGER (1932)	I ■ II ● 4 1/2 J. alt	I und II Mikrocephalie (exogene Form)	I und II Idiotie, starke Protrusio beider Bulbi, Syndaktylie 2. u. 3. Zehe beiderseits	Vater: Leicht mikrocephal 1 älterer Bruder der Mutter im Anschluß an Masern Krampfanfälle, einseitige Lähmung, 20jährig in einer Epileptikeranstalt gestorben. 1 älterer Bruder der Zwillinge: mit 5 Jahren Krampfanfall, seitdem nervös.
3	BESNICK- WARNER- WARKANY (1949)	I ● II ● 17 J. alt	I und II Mikrocephalie (exogene Form)	I und II Frühgeburt ten von 7 2/3 Mon., Taubheit, Schwachsinn, Epilepsie, Katarakt bds. und Herzfehler	Rötelnkrankung der Mutter in der 3. Schwangerschaftswoche
4	van den BOSCH (1959) Stamm- baum 17	I ■ II ● 8 J. alt	I und II Mikrocephalie (erbliche Form)	I und II Imbezillität	Mutter debil, ihr Vater schwach-sinnig. 1 älterer Bruder mikrocephal, an Dyspepsie mit 18 Mon. verstorben, 1 ältere Schwester 16 Jahre alt, mikrocephal, 2 Söhne einer Schwester der Mutter Idioten.

C 2. Mikrocephalie bei PZ (diskordantes Vorkommen) Tab. 5

1.) WEICKSEL (1913) beschrieb einen 25jährigen idiotischen Mikrocephalen mit Erregungszuständen. Die Zwillingschwester ist gesund und hat ein vollkommen normales Kind. Aus der Familie wurde bekannt, daß ein Bruder der Mutter imbezill war und daß der Großvater väterlicherseits an epileptischen Anfällen litt. Exogene Mikrocephalie als Folge einer im 2. Lebensjahr durchgemachten Gehirnentzündung.

2.) FREYGANG (1936):

4. Fam. M. aus Fr. "Zwillingsgeburt am 29. 8. 1934. Der Knabe wies Hydrocephalus auf. Daneben bestand noch Optikusatrophie und Deblilität. Das Mädchen zeigte Mikrocephalie. Von den übrigen sechs Kindern ist eines leicht debil. Vater ebenfalls debil und Potator. Übrige Verwandtschaft frei. Bezeichnend ist es hier, daß beide Zwillinge verschiedenartige abnorme Kopfformen aufwiesen. Zweifellos aber handelt es sich hier anscheinend um irgendeine Schädigung der Keimzellen vor der Befurchtung, da eine Schädigung nach der Befruchtung bei beiden Früchten höchstwahrscheinlich kaum dieselben Abnormitäten hervorgerufen hätte. Erblichkeit war auch hier nicht zu ermitteln".

Zusammenfassung:

Während bei dem weiblichen Partner (I) eine Mikrocephalie besteht, ist bei dem männlichen Paarling (II) ein Hydrocephalus, Opticusatrophie und Deblilität vorhanden.

3.) KLÖPPNER (1939) berichtete über Pärchenzwillinge, von denen der weibliche Paarling nach 5 Stunden verstarb. Die Obduktion ergab neben einer Mikrocephalie (Kopfumfang: 25,5 cm) eine Hydran-cephalie, einen kleinen Hirnrest (vom Zwischenhirn) sowie eine doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Der männliche Partner (II) war unauffällig und entwickelte sich normal.

4.) KOCH (1958) beschrieb ein diskordantes PZ-Paar, von denen der männliche Partner (II) an Mikrocephalie und Idiotie litt und mit 8 J. an einer Diphtherieerkrankung starb. Die erstgeborene Zwillingschwester (I) ist körperlich und geistig gesund, ebenso ~~an~~ jüngerer Bruder. Ein weiterer jüngerer Bruder zeigt ebenfalls Mikrocephalie (s. Sippentafel S. 50)

Familie: Ein schwachsinniger Vetter des Vaters ebenfalls mikrocephal. Unter den Geschwistern des Vaters eine Totgeburt, mehrere klein verstorben. Schwangerschaft und Geburt der P-Zwillinge waren normal. Kurz nach der Geburt soll der Arzt schon festgestellt haben, daß "der Junge anormal sei und offenbar das Kleinhirn fehle". Von Anfang blieb er in der Entwicklung zurück. Mit 5 Jahren, bei der Aufnahme in die Nervenklinik in Münster/Westfalen, konnte er noch nicht laufen, sprechen, mußte gefüttert werden und war unsauber.

Befund: Größe 93 cm, Gewicht 10 kg, Kopfumfang 34,5 cm. Starker Haarschopf mit tief in die Stirn hineingezogenem Ansatz. Hoher steiler Gaumen. Der Muskeltonus ist allgemein herabgesetzt bis auf einen gewissen Adduktorensasmus. Keine sicheren pathologischen Reflexe oder Kloni. Das Kind befindet sich in dauernder motorischer Unruhe, hüpfte auf allen Vieren, ist meist in euphorischer Stimmungslage. Röntgen-Bild und Encephalographie ergeben die Diagnose: Ventrikeldeformität bei Mikrocephalie; der Hirnschädel ist im Vergleich zum Gesichtsschädel ganz wesentlich zu klein, das knöcherne Schädeldach ist erheblich verdickt. Der li. Ventrikel zeigt eine stärkere Füllung als der re. Außerdem ist wahrscheinlich, daß das Septum pellucidum fehlt und die Seitenventrikel sich von einem median gelegenen gemeinsamen Ventrikelraum spaltförmig nach beiden Seiten hin abzweigen. Die Oberflächenzeichnung ist bds. gleich und gut, es findet sich zudem eine starke basale Füllung und eine ausgeprägte subtentorielle Füllung.

Mit 5 1/2 J. Verlegung in ein Pflegeheim. Weiterhin nicht die geringsten Fortschritte; hochgradig hilfebedürftig und motorisch äußerst unruhig. Mit 8 Jahren an Diphtherie verstorben.

Der jüngere Bruder (4. Kind) ist ebenfalls mikrocephal und Idiot. Schwangerschaft und Geburt unauffällig. Mit 6 1/2 Jahren Aufnahme in Niedermarsberg/Westfalen. Die Mutter berichtet, "daß er keine Krampfanfälle bekomme. Er spreche kein Wort, verstehe aber alles, könne sich nur nicht verständlich machen. Er sei unsauber, könne aber bei genügender Wartung sauber gehalten werden; völlig unselbständig in der eigenen Versorgung".

Befund: (6 1/2 J. alt): Gewicht: wegen der erethischen Unruhe nicht feststellbar. Größe: 108 cm (-11 cm). Schlechter Allgemein-



Abb. 10: Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie bei PZ (Beobachtung Koch 1958)

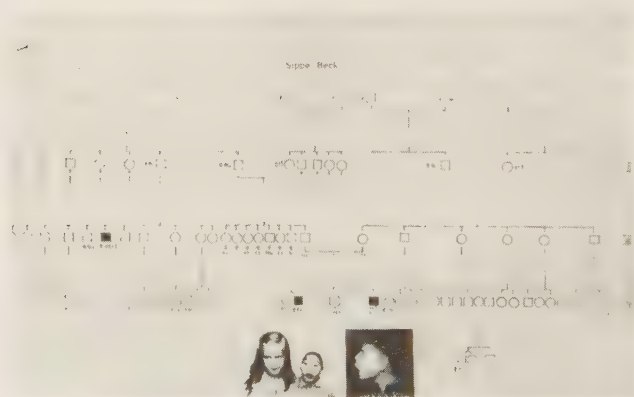


Abb. 11: Sippentafel zu Abb. 10 (unveröffentlicht)

zustand. Blasse Haut, sichtbare Schleimhäute mäßig durchblutet, schlechter Hautturgor. Schlaaffe Muskulatur. Kopfumfang: fronto-occipital 39 cm (-15 cm). Ausgesprochener Mikrocephalus. Augen: Pupillen gleich weit, reagieren träge auf Licht. Konvergenz und Nystagmus nicht zu präfen; Nase insgesamt breit, hoher Gaumen. Extremitäten : in allen Gelenken aktiv und passiv frei beweglich. Beim Gang leicht gebeugte Haltung. Läuft meist auf den Zehenspitzen, bzw. auf den Zehenballen, setzt selten den ganzen Fuß auf. Mit 20 J. (1964): Tiefstehender erethischer Schwachsinniger, muß in jeder Weise völlig versorgt werden.

Zusammenfassung:

Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie und Idiotie (II) bei einem PZ-Paar. Ein jüngerer Bruder der Pärchenzwillinge und ein Vetter des Vaters sind ebenfalls mikrocephal.

5.) SCHRÖDER (1964) berichtete über einen 9,10 Jahre alten Paarling eines PZ-Paares mit Idiotie, Tetraspastik, mit generalisierten epileptischen Anfällen und mit Strabismus convergens li. (Parese des li. Abducens). Die Encephalographie ergab außer einer starken Erweiterung des Ventrikelsystems das Vorhandensein einer Cisterna interventricularis.

Die 9 Pfund schwere Zwillingsschwester war eine Totgeburt. Die Zwillinge sind nach einer vorausgegangenen Zwillingsschwangerschaft der Mutter (gesunde Zwillingsschwester) geboren. Aus der Familie wurde bekannt, daß der Großvater mütterlicherseits an einer Netzhautablösung unbekannter Genese litt.

6.) KOCH (1968) berichtete über einen 13 Jahre alten Paarling (I) eines PZ-Paares mit Imbecillität, mit einer prominent verknöcherten Coronarnaht des mikro-brachycephalen Hirnschädels, mit Strabismus und doppelseitiger Cataract. Die Zwillingsschwester (II) hat sich normal entwickelt.

7.) HIJMANS und SHEARIN (1965) beschrieben 13 Jahre alte Pärchenzwillinge, von denen der weibliche Paarling ein typisches Cri-du-chat-Syndrom aufwies.

8.) KOCH, ROTT, SCHWANITZ und LUDWIG (1970) berichteten über 1,4 J. alte Pärchenzwillinge, von denen der männliche Paarling (I) ein Cri-du-chat-Syndrom aufwies. Die Einzelheiten sind folgende: J.K., (I) männl., geb. am 6. 8. 1968. Erstes Kind von Pärchenzwillingen. Ein älterer Bruder (2 3/4 Jahre) ist gesund. Eltern nicht blutsverwandt; Vater bei der Geburt 31 J., Mutter 30 J. alt. Schwangerschaft unauffällig. Spontangeburt 52 Tage vor e. T. aus Schädellage. Geburtsgewicht 1510 g (- 1890 g), Länge 41 cm (-10cm), Kopfumfang: 28 cm (- 7 cm). (Werte der Zwillingschwester: 2000 g/ 44 cm/ 31 cm). Am gleichen Tage stationäre Aufnahme in die Kinderabteilung der Klinik St. Hedwig, Regensburg.

Befund: blasses, regloses Frühgeborenes ohne die Zeichen der Reife, mit antimongoloider Lidachsenstellung, Hypertelorismus, Epikanthus, tiefsitzenden, dysplastischen Ohren und beidseitiger Vierfingerfurche Herz und Lunge klinisch o. B. Auffällig war ein wimmerndes, katzenartiges Schreien. Die daraufhin durchgeführte laryngoskopische Untersuchung ergab einen Mikrolarynx. Verlauf: Das Kind erholte sich schnell mußte aber bis zum 19. Lebenstag über Dauersonde ernährt werden. Dabei wurde es wiederholt latent azidotisch mit Erniedrigung des pH-Wertes im Blut bis auf 7,3. Nach 9 Wochen kam es zu einem leichten Ikterus mit Erhöhung des Bilirubins auf 4,1 mg % und zeitweilig erhöhter alkalischer Phosphatase. Die übrigen Leberteste lagen wiederholt im Normbereich. Der Stuhl war immer gefärbt. Im übrigen gedieh das Kind gut und wurde nach 4 1/2 Monaten entlassen. Bei der Abschlußuntersuchung wog es 4850 g (- 2260 g), war 59 cm (- 6,5 cm) lang und hatte einen Kopfumfang von 36,6 cm (- 6,1 cm).

Serologische Befunde: B MN Ss CcD. ee k neg. Fy^a P pos. Hp. 2-1 Gc 2-1. Saure Erythrozytenphosphatase AB.

Hautleistensystem: Der Proband weist an für das Cri-du-chat-Syndrom charakteristischen Merkmalen beiderseits einen hochgestellten, axialen Triradius t' und eine Vierfingerfurche auf. Auffällig ist weiterhin die beidseitige Bemusterung des II. Interdigitalraumes der Fußsohle mit Wirbeln. Entsprechende Muster wurden weder bei der Zwillingschwester (II) noch bei den Eltern gefunden. Die Untersuchung dieser Personen ergab im übrigen an auffallenden Befunden lediglich einen beidseitigen Steilsturz der A-Linie nach 1 bei der Mutter.

Zytologische Befunde: Die Chromosomenanalyse aus Lymphozytenkulturen nach einer abgewandelten Methode von Moorhead und Mitarbeitern (1960)

ergab bei dem Probanden (lfd. Nr. 633) in 21 Mitosen die für das Cri-du-chat-Syndrom charakteristische Defizienz der kurzen Arme eines Chromosoms B5 ($2n = 46/XY, B5 p-$). Die Untersuchungen der restlichen Familienmitglieder ergaben einen normalen Karyotyp.

Zusammenfassung: diskordantes PZ-Paar, von denen der männliche Partner (I) ein Cri-du-chat-Syndrom aufweist. (Abb. 12 und 13, S. 54).



Abb. 12: Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie (Cri-du-chat-Syndrom) bei PZ: links die gesunde Zwillingschwester, rechts Proband mit Cri-du-chat-Syndrom. (Beobachtung KOCH-ROTT-SCHWANITZ-LUDWIG (1970)).

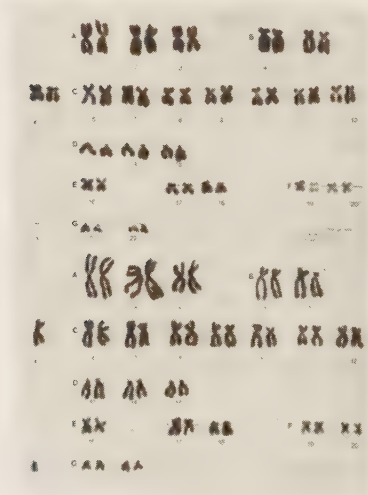


Abb. 13: Chromosomenbefunde zu Abb. 11: Oben: normales weibliches Karyogramm der gesunden Zwillingschwester B. K. ($2n = 46/XX$). Unten: Karyogramm des Prob. J.K. mit der für das Cri-du-chat-Syndrom charakteristischen Defizienz der kurzen Arme eines Chromosoms B 5 ($2n = 46/XY, B 5 p-$).

Tabelle 5: Mikrocephalie bei PZ (diskordantes Vorkommen)

Nr.	Autor und Jahr	Geschlecht und Alter	Mikrocephalie	Nebenbefunde	Auffälligkeit in der Familie
1	WEICKSEL (1913)	I ■ II ○	I Mikrocephalie (exogene Form)	I Idiotie Erregungszustände	Bruder der Mutter imbecill, Vater des Vaters epileptisch.
2	FREYGANG (1936)	I ● II □ 1 J. alt	I Mikrocephalie (exogene?) Form)	I Schwachsinn II Hydrocephalus, Optikusatrophie, Deblilität	1 Kind (6 Geschwister) leicht debil, Vater debil, Potator
3	KLÖPPNER (1939)	I ● II □ 5 Std.	I Mikrocephalie (exogene Form)	I Hydrancephalie, doppelseitige Lippen-Kiefer- Gaumenspalte	Mutter des PZ-Paares hatte ebenfalls Zwillinge.
4	KOCH (1958)	I ○ II ■ 28J. 8 J.	II Mikrocephalie (erbliche Form)	II Idiotie, Hydro- cephalus, mit 8 J. an Diphtherie verstorben.	1 jüngerer Bruder Mikrocephalie ebenso 1 Vetter des Vaters. Unter den Geschwistern des Vaters eine Totgeburt, mehrere Geschwister früh an inter- kurrenten Krankheiten verstor- ben.
5	SCHRÖDER (1964)	I ■ II ⊕ 9,10 J. alt	I Mikrocephalie (exogene Form)	I Idiotie, Epilep- sie, Hydrocephalus internus, Tetraspastik, Strabismus con- vergens li. II Totgeburt	Zwillingshäufigkeit in der Familie (2 ältere PZ-Brüder) Großvater mütterlicherseits Netzhautablösung.

Tabelle 5: Fortsetzung

Nr.	Autoren und Jahr	Geschlecht und Alter	Mikrocephalie	Nebenbefunde	Auffälligkeit in der Familie
6	HIJMANS- SHEARIN (1965)	I ☐ II ☒ 13 J. alt	II Mikrocephalie	II Cri-du-chat- Syndrom	
7	KOCH (1968)	I ☒ II ☐ 13 J. alt	I Mikrocephalie (exogene Form)	I Imbezillität, Strabismus, doppelseitiger Katarakt	
8	KOCH- ROTH- SCHWANTZ- LUDWIG (1970)	I ☒ II ☐ 1,4 J. alt	I Mikrocephalie	I Cri-du-chat- Syndrom	

D 1. Mikrocephalie bei Zwillingen unbestimmter Eigigkeit (konkordantes Vorkommen) Tab. 6

1.) DEVENTER (1893) erwähnte ohne weitere Angaben ein männliches konkordantes Zwillingspaar mit Mikrocephalie und Idiotie.

2.) a.) Unter den 4 von WHITNEY (1929) mitgeteilten Z-Paaren (s. auch konkordantes PZ-Paar S. 42) findet sich ein 28 Jahre altes weibliches konkordantes Zwillingspaar (N. und R.V.) mit Mikrocephalie und Imbezillität.

b.) Von dem männlichen konkordanten Zwillingspaar J. und R.C. weisen beide eine Mikrocephalie, Imbezillität-Idiotie und Epilepsie auf. Paarling I war 31 Jahre alt, II mit 20 Jahren an Influenza verstorben.

c.) Von dem 3. konkordanten männlichen Zwillingspaar M. und H.H. mit Mikrocephalie und Idiotie war Paarling I mit 26 J. im epileptischen Anfall verstorben, II war mit 33 Jahren in einer Anstalt.

3.) JACOB (1936) (siehe Tab. 6, Nr. 5 und Tab. 7, Nr. 1)

Der Vater der kranken Geschwisterschaft stammt aus gesunder Familie und behauptet, 3 gesunde Brüder zu haben. Er selbst macht einen durchaus normalen Eindruck. Die Mutter erscheint ebenfalls gesund, hat 3 gesunde Brüder; auch ihre Eltern sind gesund. Vor ihrer Ehe hat sie 2 gesunde Kinder gehabt, aus der jetzigen Ehe stammen 5 Kinder. Zuerst ein völlig gesunder Junge, dann das erste mikrocephale Zwillingspaar (2 Mädchen Elsa und Elli), von denen Elsa als erstes aller Geschwister mit 25 Jahren starb. Ihre Zwillingschwester Elli lebt noch. Darauf folgen die beiden männlichen Zwillinge von ganz verschiedenem, äußerem Aussehen (Arno und Emil). Der verstorbene Arno war mikrocephal, der noch lebende Emil macht einen völlig gesunden Eindruck. Klinisch kann leider nur wenig berichtet werden. Die beiden mikrocephalen Schwestern glichen einander und ihrem mikrocephalen Bruder sehr. Die Kranken waren hochgradig schwachsinnig, asexuell und Epileptiker. Die Schwestern menstruierten nicht. Die Mutter, Elli und Arno: Blut-Wa.R. negativ, Sachs-Georgi schwach positiv;

bei der Mutter auch Meinicke-Kl.-R. schwach positiv.

Leider reichen die an der Geschwisterschaft zum Teil vorgenommenen, anthropologischen Messungen nicht aus, um daraus die Eidgeitsdiagnose sicher zu stellen, so daß die Fälle in dieser Hinsicht nicht ausgewertet werden können. Von beiden Zwillingspaaren starb je ein mikrocephales Geschwister.

Zwei Geschwister wurden hirnanatomisch untersucht, und zwar eines aus dem einen Zwillingspaar, das andere aus einem zweiten Zwillingspaar. Beide Gehirne waren mikrocephal und im Windungsrelief des gesamten Hirnmantels regelrecht, symmetrisch; nur die feinere-Furchenbildung war etwas vereinfacht. Das Insel-Putamengebiet zeigte in beiden Hemisphären beider Gehirne einander bis in die feinsten, architektonischen Details auffallend ähnliche Verhältnisse. Es handelt sich um einen Komplex kugelig, lateral vom Putamen gelegener Heterotopien grauer Substanz, der schalenförmig nach lateral geöffnet, einen sich von der äußerst mangelhaft angelegten Insel einstülpenden "versenkten" Windungszug umfaßt. Das ausschließliche Befallensein beider Inselgebiete in den Geschwisterfällen gab Anlaß zu der Annahme, daß dieser Mißbildungskomplex auf dem Grunde einer konstitutionellen, familiären Variation bzw. Anomalie der Rindenentwicklung im Inselgebiet entstand.

Zusammenfassung:

Konkordantes Vorkommen von Mikrocephalie, Idiotie und Epilepsie bei Zwillingsschwestern, diskordantes Auftreten bei ihren Zwillingbrüdern. (Tab. 7 Nr. 1)

Tabelle 6: Mikrocephalie bei Zwillingen unbestimmter Eligkeit (konkordantes Vorkommen)

Nr.	Aut. und Jahr	Geschlecht und Alter	Mikrocephalie	Nebenbefunde	Auffälligkeit in der Familie
1	van DEVENTER (1895)	I ■ ■ ■ ■ ■ II ■ ■ ■ ■ ■	I und II Mikrocephalie (erbliche Form)		
2	WHITNEY (1929) (J.u.R.C.)	I ■ ■ ■ ■ ■ II ■ ■ ■ ■ ■ 31J. 20 J+	I und II Mikrocephalie	I und II Idiotie- Imbezillität und Epilepsie II Mit 20 J. an Influenza verstor- ben.	
3	WHITNEY (1929) (N.u.R.V.)	I ● ● ● ● ● II ● ● ● ● ● 28J. alt	I und II Mikrocephalie	I und II Imbezilli- tät	
4	WHITNEY (1929) (M.u.H.H.)	I ■ ■ ■ ■ ■ II ■ ■ ■ ■ ■ 26J.+ 33J.	I und II Mikrocephalie	I und II Idiotie I Epilepsie	
5	JACOB (1936)	I ● ● ● ● ● II ● ● ● ● ● 25J.+	I und II Mikrocephalie	I und II Idiotie, Epilepsie	1 jüngerer Bruder (Zwilling) mikrocephal, schwachsinnig, epileptisch, verstorben. (s. Tab. 7 Nr. 1)

D 2. Mikrocephalie bei Zwillingen unbestimmter Eigigkeit (diskordantes Vorkommen) Tab. 7

1.) JACOB 1936. Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie bei männlichen Zwillingen (s. Seite 57/58).

2.) BRUMMELKAMP-KAPPERT (1935-1942) berichteten über eine mit 44 Jahren verstorbene mikrocephale Frau mit einem Hirngewicht von nur 342 g bei einer Körperlänge von 118 cm. Ihre Eltern waren Geschwisterkinder (Vetter-Base 1. Grades). Aus dieser Ehe gingen mehrere Kinder hervor, deren Zahl im einzelnen unbekannt ist. Nach KAPPERS (1942) kommt unter ihnen ein Zwilling vor, wovon der eine Partner ebenfalls idiotischer Mikrocephaler war; das Schicksal des anderen Partners ist unbekannt. Weiterhin gab es dann noch einen Bruder unserer Probandin, welcher ebenfalls die gleichen Abweichungen zeigte.

Zusammenfassung:

Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie bei männlichen Zwillingen unbestimmter Eigigkeit.

3.) MÜNCH (1964) beobachtete Mikrocephalie bei einem männlichen Zwilling unbestimmter Eigigkeit; Zwillingspartner (I) war eine stark mazerierte Totgeburt unbekannten Geschlechts. FA.: Vater und Großvater väterlicherseits Alkoholiker, Vater außerdem kriminell.

Normale Schwangerschaft; bei der Geburt Asphyxie, mit 8 Mon. wegen Ernährungsstörungen im Krankenhaus; "zeigt noch keinerlei Beziehung zur Umwelt: greift nicht, fixiert nicht; kann weder sitzen noch stehen". Augen: Fundus: vollständige Papillenatrophie bds.. Kopfumfang: 36,5 cm (-3σ: 41,5) Verkürzung des Halses, Kyphose der Hals- und oberen Brustwirbelsäule, Trichterbrust. Hoher Gaumen.

Encephalogramm: schwere generalisierte Porencephalie (Hydrocephalus externus). Mit 1 1/2 J. Kopfumfang: 37,5 cm (-3σ: 42,0 cm); keine Umweltbeziehung, reagiert auf nichts, kein Sprachansatz, kann weder sitzen noch stehen. Mit 1 3/4 J. exitus an Intoxikation.

Zusammenfassung:

Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie, Idiotie, Porencephalie schweren Grades (I) bei Zwillingen unbestimmter Eigigkeit, Zwillingspartner: mazerierte Totgeburt unbekannten Geschlechts (II).

4.) MÜNCH (1964) berichtete über einen männlichen Zwillling mit Mikrocephalie, Idiotie, Epilepsie, spastischer Halbseitenlähmung re. und Hohlklumpfuß bds. Zwillingspartner war eine Totgeburt männlichen Geschlechts. Von Geburt an Halbseitenlähmung re.; seit dem 9. Lebensjahr Krämpfe und Zuckungen, vor allem rechts. Befund (mit 11 3/4 J.): Gewicht 23,5 kg; Größe 134 cm; Kopfumfang 46 (- 7 cm). Facialisparese rechts. Extremitäten: sehr schwächliche Muskulatur; re. Bein etwa 2 cm kürzer als das li., leichte Spitzfußstellung; Hohlklumpfußbildung bds. Unsicherer Gang, bedingt durch die spastische Halbseitenlähmung re. Alle Reflexe sind rechts gesteigert. Pyramidenbahnsymptome re. Sprachansatz ist vorhanden, Sprache ist jedoch unartikulierte und schwer verständlich. Keine Bildungsfähigkeit. Nach 3wöchigem Aufenthalt in der Anstalt Niedermarsberg nach Hause entlassen. Weiteres Schicksal unbekannt.

Zusammenfassung:

Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie, Idiotie, spastischer Hemiparese re., Hohlklumpfuß bds. (I) bei Zwillingen unbestimmter Eigigkeit. Zwillingspartner (II) männliche Totgeburt.

5.) SCHRÖDER (1964) Mikrocephalie und angeborene Blindheit bei einem weiblichen Zwillling unbestimmter Eigigkeit. II.: Befund: (9 Mon. alt): Kopfumfang: 34 cm (-36: 41,5 cm), angeborene Blindheit, Strabismus convergens. Schwächlicher Körperbau, mäßiger EZ und KZ. Spastische Tetraparese. Mit 2 J. verstärkte zunehmende allgemeine Atrophie und Anämie. Schwere zentrale Krampfanfälle in unterschiedlicher Häufigkeit. Idiotie. Auf Grund allgemeiner zentraler Symptome exitus mit 2,6 J.

Zusammenfassung:

Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie, Idiotie, Epilepsie, Strabismus, angeborener Blindheit und spastischer Tetraplegie (II) bei einem mit 2,6 J. verstorbenen weiblichen Zwillling. Zwillingsschwester (I) ist gesund.

6.) KOCH (1968): Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie, Hydrocephalus internus, Little-Syndrom bei einem weiblichen Zwilling unbestimmter Eigigkeit. 1. Schwangerschaft der Mutter: Zwillingsfrühtotgeburten. Im 5.- 6. Monat der Zwillingschwangerschaft Sturz der Mutter; "in dieser Zeit soll ein Foet abgestorben sein", "außerdem viele Aufregungen während der Schwangerschaft". Kaiserschnitt wegen Querlage. Befund: erhebliche Mikrocephalie, treppenartig vorspringende Hinterhauptsschuppe, Schädelnähte offen. Kopfumfang (3 Mon. alt) 35 cm (- 35 : 36,0 cm). Encephalogramm: Hydrocephalus internus. Im psychischen Verhalten erethische Idiotie. Spastische Parese der unteren Extremitäten. Mit 11 Monaten an Krämpfen und Kreislaufschwäche zu Hause verstorben.

Zusammenfassung:

Diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie, Idiotie, Krampfanfällen, Hydrocephalus internus und Little'scher Krankheit (spastische Diplegie) (I) bei Zwillingen unbestimmter Eigigkeit. Zwillingspartner (II) Totgeburt unbekannten Geschlechts.

Tabelle 7: Mikrocephalie bei Zwillingen unbestimmter Eligkeit (diskordantes Vorkommen)

Nr.	Autoren und Jahr	Geschlecht und Alter	Mikrocephalie	Nebenbefunde	Auffälligkeit in der Familie
1	JACOB (1936)	I ■ II □	I Mikrocephalie	I Idiotie, Epilepsie	2 Zwillingsschwestern Mikrocephalie, Epilepsie, Idiotie (s. Tab. 6, Nr. 5)
2	BRUMMEL-KAMP-KAPPERS (1935-1942)	I ■ II □	I Mikrocephalie (erbliche Form)	I Idiotie	Eltern: Vetter Base 1. Grades, 1 Bruder und 1 Schwester Mikrocephalie und Idiotie
3	MÜNCH (1964)	I ● II ◇ 1,3 J.	I Mikrocephalie (exogene Form)	I Idiotie, kurzer Hals, Kyphus-koliose der BWS II mazierte Totgeburt	Vater und Großvater väterlicherseits Trinker Vater: Kriminalität
4	KOCH (1968)	I ● II ◇ 11 Mon.	I Mikrocephalie (exogene Form)	I Idiotie, Hydrocephalus internus, Little-Syndrom II Totgeburt	1. Schwangerschaft der Mutter: Zwillingsfrühgeburten
5	SCHRÖDER (1964)	I ○ II ● 2,6 J.	II Mikrocephalie (exogene Form)	I Idiotie, Blindheit, Strabismus, spastische Tetraplegie	
6	MÜNCH (1964)	I ■ II ◇ 11,3 J.	I Mikrocephalie (exogene Form)	I Idiotie, Epilepsie, spastische Hemiparese rechts II Totgeburt	

E: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 8: Mikrocephalie bei Zwillingen (Gesamtübersicht):

A 1) Konkordantes Vor- kommen bei EZ	m.		w.		erblich	erworben
	I	II	I	II		
1. CONRAD (1936)	-		W	W	+	-
2. PENROSE (1938)	M	M	-		+	-
3. BRENNER (1951)	-		W	W	-	(+)
4. BÖÖK-SCHUT- REED (1953)	-		W	W	+	-
2) Diskordantes Vor- kommen bei EZ						
1. BOETERS-DITTEL(1936)	M	m	-		-	+
2. BOETERS-DITTEL(1936)	M	m	-		-	+
3. THUMS (1939)	-		W	w	-	+
4. FANCONI-ZELLWEGE (1949)	m	M	-		-	+
5. BRENNER (1951)	M	m	-		+	-
6. HINDEN (1956)	-		w	W	-	+
7. BRANDON-KIRMAN- WILLIAMS (1959)	M	m	-		-	+
8. BRANDON-KIRMAN- WILLIAMS (1959)	-		w	W	-	+
B 1) Diskordantes Vor- kommen bei gleich- geschlechtlichen ZZ						
1. GREBE (1940)	-		W	w	+	-
2. KOCH (1958)	M	m	-		-	+
3. KOCH (1958)	M	m	-		-	+
4. LEJEUNE und Mitarbeiter (1964)	m	M	-		+*)	-

Tabelle 8: Fortsetzung

C	1) Konkordantes Vor- kommen bei PZ			erblich	erworben
		I	II		
	1. WHITNEY (1929)	W	M	?	?
	2. SCHMITZ-LÜCKGER(1932)	M	W	-	+
	3. BESNICK-WARNER- WARKANY (1949)	W	M	-	+
	4. van den BOSCH (1959)	M	W	+	-
	2) Diskordantes Vor- kommen bei PZ				
	1. WEICKSEL (1913)	M	w	-	+
	2. FREYGANG (1936)	W	m	-	?
	3. KLÖPPNER (1939)	W	m	-	+
	4. KOCH (1958)	w	M	+	-
	5. SCHRÖDER (1964)	M	wT	-	+
	6. KOCH (1968)	M	w	-	+
	7. HIJMAN-SHEARIN(1968)	m	W	+ *)	-
	8. KOCH und Mitarbeiter (1970)	M	w	+ *)	-

Tabelle 8: Fortsetzung

Zwillinge unbestimmter Eigigkeit

D	1) Kondordantes Vorkommen:	m.		w.		erblich	erworben
		I	II	I	II		
	1. DEVENTER (1893)	M	M	-		?	?
	2. WHITNEY (1929)	-		W	W	?	?
	3. WHITNEY (1929)	M	M	-		?	?
	4. WHITNEY (1929)	M	M	-		?	?
	5. JACOB (1936)	-		W	W	?	?

2) Diskordantes Vorkommen:

1. JACOB (1936)	M	m	-		?	?
2. BRUMMELKAMP-KAPPERS (1935 - 1942)	M	m	-		+	-
3. MÜNCH (1964)	-		W	T	-	+
4. MÜNCH (1964)	M	mT	-		-	+
5. SCHRÖDER (1964)	-		w	W	-	+
6. KOCH (1968)	-		W	T	-	+

Zeichenerklärung:

M, W: männlicher, weiblicher Merkmalsträger(-erin)

m, w: männlicher, weiblicher, nicht mikrocephaler Zwillingspartner

◇ : Geschlecht unbekannt

T : Totgeburt

*) : Cri-du-chat-Syndrom (Deletion der kurzen Arme eines Chromosomes B 5).

Tabelle 9: Mikrocephalie bei Zwillingen (Gesamtübersicht):

	konkordant		diskordant		Gesamtzahl
EZ	1 m	3 w	5 m	3 m	12
ZZ	-	-	3 m	1 w	4
PZ	4		8		12
unbestimmte Eiigkei	3 m	2 w	3 m	1 w 2 u	11
Gesamtzahl	13		26		39

Zusammenfassung:

1. Im Schrifttum wurden bis jetzt insgesamt 39 Zwillingspaare mitgeteilt, bei denen einer oder beide Paarlinge eine Mikrocephalie aufwiesen. Im einzelnen handelt es sich um 12 EZ-, 4 ZZ- und 12 PZ-Paare. Bei 11 weiteren Zwillingspaaren ist die Eiigkeit nicht bekannt. 15 der 39 Zwillingspaare (6 EZ-, 2 ZZ-, 3 PZ- und 4 Paare unbestimmter Eiigkeit) wurden im Rahmen von Reihenuntersuchungen bei Mikrocephalien bekannt. Bei den übrigen 24 Zwillingspaaren handelt es sich um einzelkasuistische Mitteilungen.

2. Hinsichtlich des Auftretens einer Mikrocephalie zeigt sich, daß von den insgesamt 39 Zwillingspaaren 13mal beide Paarlinge eine Mikrocephalie, 26 mal jedoch nur ein Paarling eine Mikrocephalie aufwiesen. Im einzelnen waren von den 12 EZ-Paaren 4 konkordant und 8 diskordant, von den 16 ZZ- und PZ-Paaren 4 konkordant und 12 diskordant und von den 11 Paaren unbestimmter Eiigkeit 5 konkordant und 6 diskordant. In allen Gruppen ist die Zahl der diskordanten Paare größer als die der konkordanten.

3. Die Zusammenstellung der Zwillingsbeobachtungen bestätigt damit das aus unausgelesenen Untersuchungsreihen (Familienuntersuchungen) von Mikrocephalien erhaltene Ergebnis, daß die Mehrzahl der Mikrocephalien als erworben anzusehen ist.

4. Die Einzelanalyse der mitgeteilten Zwillingsbeobachtungen zeigt im übrigen, daß konkordantes Vorkommen von Mikrocephalie nicht in jedem Fall als ein Beweis für das Vorliegen einer erblichen Mikrocephalie gewertet werden kann. Während beispielsweise die von BÖÖK, SCHUT und REED (1953) beschriebenen konkordanten E-Zwillinge als sicher erblich bedingt anzusehen sind, ist die von BESWICK, WARNER und WARKANY (1949) bei einem PZ-Paar beobachtete konkordante Mikrocephalie sicher exogen bedingt und auf die Rötelnkrankung der Mutter im 3. Schwangerschaftsmonat zurückzuführen. Umgekehrt spricht diskordantes Vorkommen von Mikrocephalie bei Zwillingen nicht in jedem Falle für eine exogene Verursachung wie die ZZ- und PZ-Beobachtungen von GREBE (1940), KOCH (1958) und van den BOSCH (1959) zeigen, bei denen

außerdem weitere Fälle von Mikrocephalie in den Familien gefunden wurden. Auch die 3 von LEJEUNE und Mitarbeitern (1964), HIJ-MANS und SHEARIN (1968) und von KOCH, ROTT, SCHWANITZ und LUDWIG (1970) beschriebenen diskordanten Zwillingspaare beruhen auf einer Chromosomenaberration (Cri-du-chat-Syndrom), sind also als genetisch bedingt anzusehen.

V: Schrifttum

- BARDACH, M.: Systematisierte Naevusbildungen bei einem eineiigen Zwillingspaar. Ein Beitrag zur Naevusätiologie. - Z. Kinderheilk. 39 (1925) 542
- BESWICK, R.C., R. WARNER, J. WARKANY: Congenital anomalies following maternal rubella. - Amer. J. Dis. Child 78 (1949) 334 - 348
- BÖÖK, J.A., J.W. SCHUT, S.C. REED: A clinical and genetical study of microcephaly. - Amer. J. ment. Defic. 57 (1953) 637 - 660
- BOETERS, H., R. DITTEL: Zwillingspathologische Ergebnisse bei Little'scher Krankheit. - Dtsch. med. Wschr. 62 (1936) 1455 - 1457
- BOSCH, J. van den: Microcephalic children from consanguineous marriages. - Ned T. Geneesk. 1955, 3773 - 3781
Holländisch u. engl. Zusammenfass. 3781
- BOSCH, J. van den: Microcephaly in the Netherlands. - Acta genet. (Basel) 7 (1957) 398 - 402
- BOSCH, J. van den: Microcephaly in the Netherlands: A clinical and genetical study. - Ann. hum. Genet. (London) 23 (1959) 91 - 116
- BRANDON, M.W.G., B.H. KIRMAN, C.E. WILLIAMS: Microcephaly. - J. ment. Sci. 105 (1959) 721 - 747
- BRANDON, M.W.G., B.H. KIRMAN, C.E. WILLIAMS: Microcephaly in one of monozygous twins. - Arch. Dis. Child 34 (1959) 56 - 59
- BRAUN, K.: Erbliche Sondertypen der Mikrocephalien. - Diss. Erlangen 1970
- BRENNER, W.: Zur Frage der Erbllichkeit von Mikrocephalie und Hydrocephalie. - Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-lehre 30 (1951) 375 - 402
- BRUMMELKAMP, R.: On microcephalia vera. - Psychiat. neurol. Bl. (Amst.) 39 (1935) 246 - 252

- BRUMMELKAMP, R.: Caractère anthropoïde du cerveau dans un cas de microcéphalie. - Acta neerl. Morphol. 4 Nr.2 (1941)
- CONRAD, K.: Erbanlage und Epilepsie II. Ein Beitrag zur Zwillingskasuistik: Die konkordanten Eineiigen. - Z. ges. Neurol. Psychiat. 155 (1936) 254 - 297
- DEVENTER, van: Aetiologie und Pathogenese des gemeinschaftlichen Irreseins (folie à deux). - Cbl. Nervenheilk. und Psychiatrie 16 (1893) 161 - 173
- FANCONI, G., H. ZELLWEGER: Die bleibenden Schädigungen des Zentralnervensystems infolge Erkrankungen des Fötus und des Kleinkindes. - Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. LXIII (1949) 193 - 218
- FLEISSNER, Ch.: Mikrocephalie nach Viruserkrankungen der Mutter in der Schwangerschaft. - Diss. Erlangen, 1971
- FREYGANG, H.: Erbbiologische Faktoren bei Missbildungen Neugeborener und Missgeburten. - Diss. Freiburg, 1936
- GEDDA, L.: Studio dei gemelli. - Orizzonte Medico. Roma 1951
- GREBE, H.: Beitrag zur familiären Mikrocephalie. - Z. menschl. Vererb. u. Konstit.-Lehre 24 (1940) 506 - 515
- HALLERVORDEN, J., J.E. MEYER: Zerebrale Kinderlähmung (früherworbene körperliche und geistige Defektzustände). Hd. d. spez. path. Anat. u. Histol. Bd. XIII, Teil 3, 194 - 262. J. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1956
- HANHART, E.: Mikrocephalie in der Schweiz. - Acta Genet. med. (Roma) 7 (1958) 445 - 523
- HIJMANS, J.C., D.B. SHEARIN: Partial deletion of short arms of chromosome Nr. 5. - Amer. J. Dis. Child. 109 (1965) 85
- HINDEN, E.: Idiocy in one of monozygotic twins. - Brit. Med. J. I (1956) 333
- JACOB, H.: Eine Gruppe familiärer Mikro- und Mikrencephalie. Z. ges. Neurol. Psychiat. 156 (1936) 633 - 645

- KAPPERS, A.: Ein mikrocephaler Schädel. - Beitr. path. Anat. 107 (1942) 199 -
- KLÖPPNER, K.: Mikrocephalie beim Neugeborenen (Univ. Frauenklin., Tübingen). - Zbl. Gynäk. 63 (1939) 871 - 882
- KOCH, G.: Genetics of microcephaly in man. - Proceedings of the X. International Congress of Genetics, August 20. - 27., 1958. Montreal, Canada, Vol. II, pag. 149
- KOCH, G.: Genetics of microcephaly in man. - Acta genet. (Roma) 8 (1959) 73 - 86
- KOCH, G.: Zur Genetik der Mikrocephalie, Kongressbericht über die 6. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Anthropologie, Kiel, 30. 7. - 2. 8. 1958, S. 263 - 266 Homo 1959
- KOCH, G.: Metabolisch und chromosomal bedingte Schwachsinnzustände. Ärztl. Fschg. 15 (1961) 354 - 366
- KOCH, G.: Neue Ergebnisse der klinischen und genetischen Schwachsinnforschung. - Ärztl. Fschg. 17 (1963) 1 - 16
- KOCH, G.: Erbliche Sondertypen des Schwachsinn. S. 186 - 211. In: H. STUTTE: Jahrbuch für Jugendpsychiatrie und ihre Grenzgebiete. Bd. V. H. Huber, Bern und Stuttgart, 1967
- KOCH, G.: Genealogisch-demographische Untersuchungen über Mikrocephalie in Westfalen. - Westdeutscher Verlag. Köln und Opladen 1968. Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen, Nr. 1963
- KOCH, G., H.-D. ROTT, G. SCHWANITZ, H. LUDWIG: Cri-du-chat-Syndrom bei Zwillingen. - Ärztl. Praxis XXII (1970) 3221 - 3222
- KOCH, G., G. SCHWANITZ, H.-D. ROTT: L'importance des études cytogénétiques pour la concordance ou la discordance des jumeaux. - Acta genet. (Roma) 19 (1970) 44 - 48
- KOMAI, T., K. KISHIMOTO, Y. OZAKI: Genetic study of Microcephaly based on Japanese material. - Amer. J. hum. Genet. 7 (1955) 51 - 65

- KRÄMER, P.: Erworbene und erbliche Formen der Mikrocephalie.
Diss. Münster/Westf. 1963
- LEJEUNE, J., J. LAFOURCADE, J. de GROUCHY, R. BERGER, M. MAUTIER,
C. SALMON, R. TURPIN: Délétion partielle du bras
court du chromosome 5. Individualisation d'un
nouvel état morbide. - La semaine des Hôpitaux
40 (1964) 1069
- LUXENBURGER, H.: Psychiatrisch-neurologische Zwillingspathologie.
Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 56 (1930) 145 - 180
- MÜNCH, H.: Mikrocephalie in klinischer und humangenetischer Sicht.
Untersucht an 52 Mikrocephalen des St. Johannes-
Stifts zu Niedermarsberg aus den Jahren 1948-1962.
Diss. Münster/Westf. 1964
- PENROSE, L.S.: A clinical and genetic study of 1280 cases of mental
defect. - Med. Res. Council. Spec. Report Nr. 229
London, 1938
- PENROSE, L.S.: Microcephaly. - Folia hered. path. (Pavia) 5
(1956) 79
- PENROSE, L.S.: The biology of mental defect. - Sidgwick and
Jackson. 3rd ed. London 1963
- ROTT, H.-D., G. SCHWANITZ, M. MEYER-ROBISCH, G. NEUHÄUSER, G.
ALEXANDROW, D. DERBACHER, H. LUDWIG, G. KOCH:
Mißbildungssyndrome durch autosomale Trisomien.
Patau-Syndrom und Edwards Syndrom. - Allgemein-
medizin. Der Landarzt 46 (1970) 1680 - 1693
- SCHMITZ-LÜCKGER, J.: Schwerer Defektzustand bei einem 4 1/2jährigen
zweieiigen Zwillingspaar. Zur Frage der Keimschädi-
gung durch chemisch antikonzeptionell wirkende
Mittel. - Psychiat. Neurol. Wschr. 34 (1932) 437-439
- SCHRÖDER, P.: Mikrocephalie in klinischer und humangenetischer
sicht, untersucht an 39 Fällen der Westfälischen
evangelischen Heil-, Heilerziehungs- und Pflegean-
stalt Wittekindshof. - Diss. Münster/Westf. 1964
- SCHWANITZ, G., H.-D. ROTT, H. BÜHL: Genetische Aspekte beim
Katzenschreisyndrom. - Ärztl. Praxis XXI (1969) 2349

- THUMS, K.: Studien über Vererbung und Entstehung geistiger Störungen. VI. Zur Klinik, Vererbung, Entstehung und Rassenhygiene der angeborenen cerebralen Kinderlähmung (Little'sche Krankheit). Zwillingsbiologische Untersuchungen bei angeborener spastischer Hemi-Para- und Diplegie (Neurologische Zwillingsstudien III. Mitteilung). - J. Springer, Berlin 1939
- VERSCHUER, O. von: Genetik des Menschen. Lehrbuch der Humangenetik. Urban und Schwarzenberg, München - Berlin, 1959
- WEICKSEL, M.: Angeborener Schwachsinn bei Zwillingen. - Z. ges. Neurol. Psychiat. 15 (1913) 220 - 226
- WEYGANDT, W.: Der Jugendliche Schwachsinn. - F. Enke, Stuttgart 1936
- WHITNEY, E.A.: Microcephaly in twins. - Med. J. Rec. 130 (1929) 158
- WHITNEY, E.A.: A microcephalic family. - Eugenics 3 (1930) 104

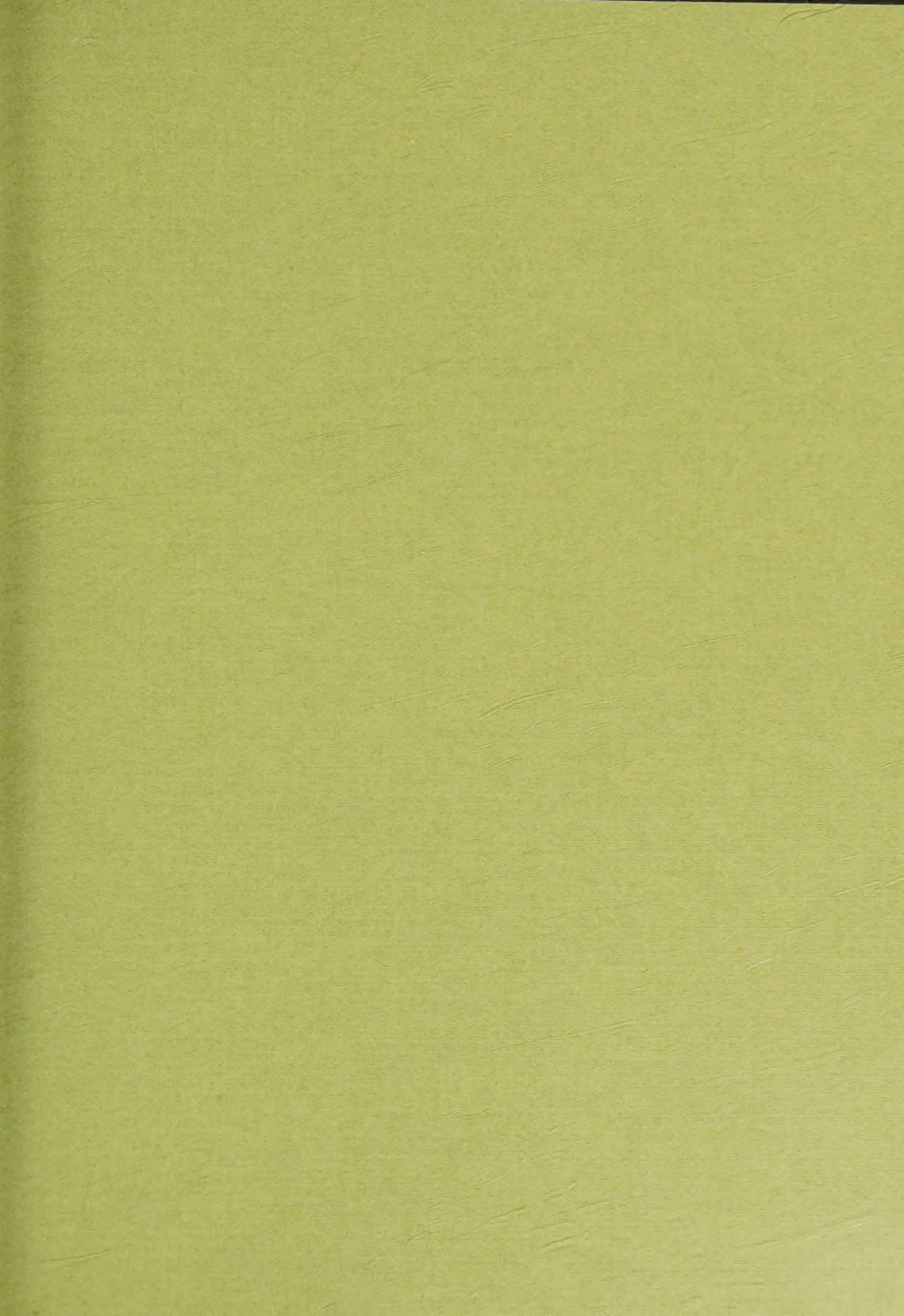
Lebenslauf

Am 29. Dez. 1943 wurde ich, als 3. Kind des Landwirts Franz Sachsenhauser und seiner Ehefrau Centa, geb. Zieglmaier, in Mellersdorf geboren. Von 1950 - 1955 besuchte ich die Volksschule in Oberroning, anschließend trat ich in die Oberrealschule der Englischen Fräulein in Altötting ein; nach der 5. Klasse wechselte ich in das Städt. St. Anna-Realgymnasium in München über, wo ich im Juli 1964 das Abitur ablegte. Im WS 65/66 begann ich an der Universität Erlangen-Nürnberg das Studium der Zahnmedizin. Hier bestand ich im März 1967 die zahnärztliche Vorprüfung mit der Note gut und am 27. 11. 1970 das zahnärztliche Staatsexamen mit der Note sehr gut.

THESE THINGS ARE NOT TO BE TAKEN AS
A SIGN OF THE END OF THE WORLD
BUT AS A WARNING THAT THE
END IS NEAR AT HAND
AND THAT WE MUST BE PREPARED
FOR IT AT ALL TIMES

THESE THINGS ARE NOT TO BE TAKEN AS
A SIGN OF THE END OF THE WORLD
BUT AS A WARNING THAT THE
END IS NEAR AT HAND
AND THAT WE MUST BE PREPARED
FOR IT AT ALL TIMES

THESE THINGS ARE NOT TO BE TAKEN AS
A SIGN OF THE END OF THE WORLD
BUT AS A WARNING THAT THE
END IS NEAR AT HAND
AND THAT WE MUST BE PREPARED
FOR IT AT ALL TIMES



Offsetdruck-Fotodruck

J. Hegl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990